# HEPATITA VIRALĂ

MARIN VOICULESCU




EDITURA MEDICALĂ



Prof. dr. doc. **MARIN VOICULESCU**
Medic Emerit

Membru corespondent al Acad. R. S. România
Membru al Academiei de Ştiinţe Medicale
Director al Clinicii de boli infecţioase
Spitalul clinic de boli infecţioase
„Colentina"

# HEPATITA VIRALĂ




Editura medicală — Bucureşti, 1977

Redactor de carte : Dr. NICOLAE TOFAN
Tehnoredactor : ELENA AFILIPOAIE

---

Bun de tipar 26.X.1977. Formatul 16/70×100. Hîrtie tipar înalt ilustrații 70×100/56. Coli de tipar 24,75. Tiraj 5 700 exemplare + 76 exemplare S.P.

---


cd. 314 I. P. INFORMAȚIA
Str. Brezoianu nr. 23—25,
București

## PREFAȚĂ

*Necesitatea unei monografii cît mai cuprinzătoare asupra hepatitei virale a devenit tot mai imperioasă în ultimii ani, dacă ținem seama cel puțin de cîteva aspecte mai importante. Astfel, pe de o parte, hepatita virală se dovedește astăzi profund implantată în populația tuturor țărilor de pe glob, situîndu-se — după gripă și virozele respiratorii — ca una din marile probleme ale patologiei infecțioase, cu repercusiuni profunde, uneori ireversibile, asupra sănătății oamenilor. Pe de altă parte, un volum imens de cunoștințe noi s-au acumulat an de an cu o rapiditate uimitoare, asupra acestei boli virale, din cauza unui adevărat asalt făcut în ultimii ani de cercetătorii din variate domenii : virusologi, imunologi, clinicieni, epidemiologi, specialiști de sănătate publică. Succesele obținute au justificat tot mai multe speranțe și chiar o concluzie optimistă, după care ne-am afla în pragul controlului acestei boli infecțioase, rămasă pînă acum încă necucerită.*

*Prin monografia de față am căutat să punem la dispoziția cititorilor toate aceste noi achiziții, pentru ca — împreună cu cele vechi valabile — să alcătuiască un ansamblu armonios și să servească pentru o cît mai bună cunoaștere a terapiei și a profilaxiei acestei boli. Au fost folosite, în acest scop, sursele de informație cele mai valoroase pe plan universal, inclusiv aportul autorilor români, precum și rezultatele cercetătorilor și marea experiență pe care o deținem de peste 25 de ani asupra hepatitei virale, în cadrul școlii de boli infecțioase din Spitalul clinic de boli infecțioase „Colentina“.*

*Am căutat să prezentăm capitole echilibrate, în care noțiunile de virusologie, imunologie, genetică și morfopatologie să fie tot atît de informative, ca și cele de clinică și de epidemiologie, pentru a servi atît clinicienilor, cît și epidemiologilor în munca lor, pentru o cît mai completă recuperare a bolnavilor și o cît mai bună protecție a populației. Pentru a servi acestei finalități practice, am*

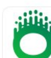
*căutat ca, din imensul material documentar existent, să selectăm și să redăm cît mai clar, tot ceea ce este important și actual de reținut în domeniul hepatitei virale, așa cum rezultă din experiența mondială și din propria noastră experiență.*

*În această dificilă sarcină, am fost sprijinit de prețiosul concurs al cunoscuților mei colaboratori: conf. dr. Mircea Angelescu, conf. dr. Cl. Taindel (care a redactat capitolul privind hepatita la copil), dr. Ștefan Dediu (care a redactat capitolul de morfopatologie), precum și al specialiștilor de laborator dr. Doina State și biochimist Lența Perederi.*

Prof. dr. doc.
**Marin Voiculescu**

București, ianuarie, 1977

# CUPRINS



# 1

# HEPATITA VIRALĂ CA PROBLEMĂ DE SĂNĂTATE PUBLICĂ PE PLAN MONDIAL

În ultimele decenii, a devenit tot mai evident că *hepatita virală* (înțelegînd prin acest termen hepatita de tip A sau hepatita epidemică și hepatita de tip B sau hepatita serică sau hepatita cu antigen Australia) a devenit o gravă problemă de sănătate publică pe plan mondial. Această situație, care afectează toate țările din lume, a fost recunoscută și de Organizația Mondială a Sănătății, care, încă din 1951 cu ocazia celei de-a III-a adunări generale, a înscris-o printre problemele prioritare, reunind mai multe comitete de experți pentru recomandări. Primul raport al experților a fost publicat în 1953, urmat de altele în 1964 și în 1973 (raport care se ocupă în special cu hepatita virală B) (1). Un nou raport a fost publicat în 1975 (2), iar oficiul regional pentru Europa al O.M.S. a organizat în București, între 25 și 29 august 1975 un grup de experți, care au elaborat noi recomandări privind diagnosticul, profilaxia și tratamentul hepatitei virale (3).

Toate aceste acțiuni au vizat coordonarea unui efort mondial de cercetare și de combatere a hepatitei virale, recunoscută ca una din cele mai răspîndite boli infecțioase din lume.

## MORBIDITATEA PRIN HEPATITĂ VIRALĂ PE PLAN MONDIAL

După toate datele culese de O.M.S. și publicate de diverși autori, morbiditatea prin hepatită este una din cele mai mari, situînd hepatita virală între primele locuri în statistica bolilor contagioase. Acest lucru apare și mai clar în țările unde hepatita virală este de declarație obligatorie și este înregistrată corect; între anii 1961 și 1964, morbiditatea la 100 000 de locuitori a variat astfel (4): 267—309, în Cehoslovacia; 291—305, în R. D. Germană; 189—267, în Polonia. În țara noastră, morbiditatea prin hepatită virală a variat între 207,2 (1976) și 324 (1973) la 100 000 de locuitori.

În S.U.A., hepatita virală se situează pe locul 5 între bolile contagioase (după varicelă, oreion, rujeolă și gonoree), media anuală a cazurilor înregistrate fiind de 62 606 (5). Specialiștii din S.U.A. consideră însă că, în realitate, morbiditatea este mult mai mare, de-

clararea cazurilor fiind numai parţială : între 30 şi 40% din totalul cazurilor după unele studii (6) ; între 12 şi 24%, după altele (7). *Chalmers* apreciază că numărul real al cazurilor de hepatită pe an în S.U.A. ar fi de 300 000 (8), morbiditatea situîndu-se la 120/100 000 de locuitori.

De asemenea, în multe din ţările vestice ale Europei, hepatita virală nu este declarabilă sau este numai parţial raportată. Dacă morbiditatea reală s-ar aprecia, însă, şi în aceste ţări, în funcţie de decesele declarate prin hepatită, s-ar ajunge şi în ţările respective la cifre de morbiditate de 200—300 la 100 000 de locuitori. În multe ţări, hepatita virală este considerată astăzi prima boală infecţioasă a adultului, ca rang de frecvenţă.

Cifrele de morbiditate ar fi şi mai mari, dacă s-ar putea diagnostica şi înregistra şi *hepatitele anicterice*, care formează cel puţin 30% din cazurile de hepatită virală.

*Hepatita posttransfuzională* este, de asemenea, o problemă cu mari dimensiuni, ca urmare a uzului intens de sînge şi derivate de sînge. Într-un studiu din S.U.A., ţinînd seama că în această ţară se administrează anual 7 milioane unităţi de sînge, cu un risc de 2—4 cazuri la 1 000 de unităţi, şi o rată prezumată de letalitate de 10%, se evaluează la 1 500—3 000 morţi anual prin hepatită posttransfuzională (9).

Morbiditatea prin hepatită virală este foarte mare în ţările din Africa şi din Asia, aşa cum rezultă din marele număr de purtători sănătoşi de antigen $HB_s$ („marker" al virusului hepatitei B) : 10—20% din populaţia din Africa (10). Prin punerea în evidenţă cu metode sensibile a anticorpilor $HB_s$, s-a găsit la Dakar o proporţie ridicată de 42,1% persoane cu anticorpi, care arată o mare răspîndire a acestei viroze hepatice în Senegal, ca şi în celelalte ţări din Africa (10). Prezenţa antigenului $HB_s$ la ţînţarii recoltaţi din aceste ţări, contribuie, probabil, la răspîndirea hepatitei virale şi pe această cale.

În Taivan, frecvenţa persoanelor cu antigenemie $HB_s$ este de 15—20%, iar transmiterea verticală (mamă-făt) este considerată responsabilă pentru 40—50% din purtătorii sănătoşi (11). O frecvenţă asemănătoare de purtători de antigen s-a constatat în Japonia şi în Singapore.

## PONDEREA ÎN CREŞTERE A HEPATITEI VIRALE B

În acest cadru de morbiditate prin hepatită virală, se recunoaşte în toată lumea o *ascensiune importantă a hepatitei B*. În ţările unde hepatita B se notifică separat, ca în S.U.A., *s-a constatat o creştere de 6 ori a frecvenţei acesteia între 1966 şi 1971*. Ponderea în creştere a hepatitei B trebuie pusă în legătură nu numai cu un diagnostic mai frecvent, prin extinderea metodelor mai sensibile de detectare a antigenului $HB_s$, dar şi prin varietatea căilor de transmitere. Astfel, în ultimii ani, s-a demonstrat că transmiterea hepatitei B nu se rezumă la calea parenterală, ci se realizează şi prin variate *modalităţi „neparenterale"* : pe cale orală („salivă", sărut) prin contact intim, îndeosebi în familii, prin contact sexual. Diferiţi autori, ca şi noi (12), au dovedit existenţa unor familii cu 2—6 cazuri de infecţie cu virus B, dintre care unii purtători sănătoşi de antigen. După investigaţiile noastre, se pare că modalităţile de transmitere „neparenterală" a hepa-

titei B formează 20—30% din cazuri (13). Aceste posibilități de transmitere se explică prin prezența antigenului $HB_s$ în salivă la 76% din bolnavii cu hepatită virală în primele 3 săptămîni de boală și, periodic, la 86% din purtătorii cronici de virus (14).

Nu trebuie uitată și contagiozitatea unor hepatite cronice și a unor ciroze, purtătoare de antigen $HB_s$ (20—60% din aceste hepatite).

Contactul cu sîngele infecțios a generat și *hepatita virală profesională* la personalul medico-sanitar, cu un risc deosebit în centrele de hemodializă și de transplante de organe. După o statistică din Suedia, 11% din acest personal s-a infectat cu virus hepatitic, iar după o statistică din S.U.A., între 1966 și 1970, 80% din personalul serviciilor de hemodializă au făcut hepatită. O epidemie de hepatită profesională, care a produs emoții, a izbucnit la personalul unui spital din Edinburg, fiind soldată cu 11 morți, dintre care 4 medici (15). În același timp, 6—10% dintre persoanele supuse hemodializei se îmbolnăveau de hepatită virală.

## UN NOU TIP DE HEPATITĂ VIRALĂ

Problema hepatitei virale a devenit și mai complexă în ultimii ani, cînd s-au strîns dovezi despre existența altei (sau altor) hepatite virale, pentru care se caută acum denumiri ca: *hepatita non-A non-B, hepatita C, hepatita nespecificată.* Acest fapt a ieșit în evidență, de cînd, dispunînd de teste specifice pentru diagnosticul hepatitei B și A, s-a observat că o proporție importantă a hepatitei posttransfuzionale nu aparține acestor virusuri (vezi cap. *29*), iar situații epidemiologice, cu ajutorul testelor specifice, aduc de asemenea probe despre existența altor hepatite virale (16, 17). Se confirmă, astfel, acum concepția școlii românești de virusologie (*Nicolau* și colab.), care încă din 1950 a susținut *existența mai multor tipuri de hepatită virală,* aparținînd unei „familii" de virusuri hepatitice (18).

## POTENȚIALUL DE CRONICIZARE A HEPATITEI VIRALE

Importanța pentru sănătatea publică a hepatitei virale nu se rezumă numai la morbiditatea ridicată, dar și la potențialul important de cronicizare, care în 5—10% din cazuri poate trece în hepatită cronică și ciroză. În acest mod, se acumulează un număr mare de hepatopatii cronice, evaluate de *Kalk,* în 1961, pentru R. F. Germania, la aproape 1 milion de cazuri (19). Îndeosebi hepatita de tip B se cronicizează mai frecvent, așa cum noi am demonstrat, încă din 1964, cînd am constatat o cronicizare de 3 ori mai frecventă la hepatita cu incubație lungă (hepatita B), față de hepatita cu incubație scurtă (20). Într-o cercetare recentă, făcută în clinică cu *M. Angelescu* (21), am constatat că hepatita virală de tip B (cu antigen $HB_s$) prezintă un risc de cronicizare chiar mai mare: de 6 ori, față de hepatita fără antigen $HB_s$. După alți autori, hepatita cronică agresivă survine după hepatita B în 7% din cazuri, față de 0,6% după hepatita virală A.

Numeroase studii s-au acumulat pentru a demonstra că există relații evidente între hepatita virală de tip B și cancerul primitiv hepatic. Virusul hepatitei B este considerat ca un important factor de inducție al acestui cancer, la persoanele pur-

tătoare de leziuni cronice hepatice şi cu antigen $HB_s$ prezent (vezi cap. 17). După *Sankalé*, în Senegal 62% din bolnavii cu hepatocarcinom prezintă antigen $HB_s$, în comparaţie cu numai 11,3% la martori (10).

## CONSECINŢE ECONOMICE

Pe plan economic, hepatita virală este responsabilă de importante consecinţe economice, provocate de lunga spitalizare necesară şi perioada de refacere lungă. Chiar în formele comune de hepatită, activitatea se întrerupe cel puţin 2 luni. În ţara noastră, durata medie a incapacităţii temporare de muncă prin hepatita virală este în medie de 129,7 zile (după un calcul al Institutului de igienă din Bucureşti, în 1971—1972).

După un calcul făcut în R. D. Germană, numai plata spitalizării şi plata ajutorului de boală depăşesc 3 000 de mărci pentru fiecare bolnav (22). În S.U.A., după unele calcule, costul economic al hepatitei virale se ridică anual la 650 de milioane dolari (23), iar numai cazurile spitalizate costă 150—300 de milioane dolari pe an (8).

## DIFICULTĂŢI ÎNCĂ NEREZOLVATE

Ţinînd seama de marea răspîndire actuală a hepatitei virale, care continuă în ascendenţă, epidemiile din trecut şi marea epidemie din perioada ultimului război mondial (cînd au apărut milioane de cazuri la trupele beligerante), se poate spune că asistăm acum la o *adevărată pandemie de hepatită virală*. În acest mod şi în ciuda progreselor de igienă şi de profilaxie, hepatita continuă trecutul ei impresionant, cu cele 631 de epidemii descrise în literatură între 1629 şi 1946, aşa cum au fost numărate de *V. M. Jdanov* (citat de *Baroian*) (24).

Această grea situaţie în domeniul hepatitei virale se datoreşte următoarelor dificultăţi încă neînvinse : din punct de vedere *etiologic*, cunoaşterea insuficientă a virusurilor hepatitice şi imposibilitatea de a fi cultivate şi studiate ; din punct de vedere *terapeutic*, mijloace încă nesatisfăcătoare de a controla atît evoluţia fulminantă spre comă hepatică, cît şi evoluţia spre hepatită cronică (persistentă sau agresivă) sau spre ciroză ; din punct de vedere *profilactic*, lipsa unui vaccin în uz împotriva hepatitei virale, arsenalul profilactic actual dispunînd numai de mijloace insuficiente (profilaxia pasivă cu gammaglobuline standard, activă numai faţă de hepatita de tip A ; încercări promiţătoare cu imunoglobuline specifice anti-B şi măsuri preventive generale).

Începînd din 1975—1976 se află în experimentare pe animale (maimuţe) şi chiar cu unele încercări pe om, mai multe vaccinuri antihepatitice B, cu rezultate promiţătoare (25, 26).

## PERSPECTIVE. DIRECŢIA URMĂTOARELOR CERCETĂRI

Trebuie recunoscut că, în ultimii ani, un progres considerabil s-a realizat printr-o mai profundă cunoaştere a hepatitei A şi B, ca metode specifice de diagnostic, ca epidemiologie, transmiterea bolii la animale şi experimentarea unor vaccinuri.

Prin descoperirea antigenului Au ($HB_s$) şi a antigenului central ($HB_c$) şi a anticorpilor respectivi, dispunem de indicatori specifici în diagnosticul hepatitei B şi al purtăto-

rilor sănătoși de virus hepatitic. Această descoperire a deschis o nouă eră de cercetări și perspective promițătoare în lupta împotriva hepatitei B. Un număr imens de cercetări s-au acumulat numai cu privire la antigenul $HB_s$ : pînă în 1972 se evaluează peste 1 000 de lucrări cu privire la antigenul Au ; o revistă a problemei făcută recent în țara noastră, a strîns o bibliografie de 174 lucrări (27).

Dispunem, de asemnea, de metode serologice pentru diagnosticul hepatitei A. Transmiterea virusurilor hepatitice la maimuțe este astăzi bine stabilită.

Problema cea mare rămîne aceea a dezvoltării unui vaccin eficace, anunțat pînă acum de unii cercetători că îl dețin experimental (25, 26). După *Chalmers* (8), ar trebui însă 5—10 ani pentru a avea un vaccin universal aplicabil.

Este de sperat însă ca acest interval să fie mai scurt !

Pînă atunci, cercetările viitoare trebuie să rezolve — pe lîngă un vaccin eficace — și alte probleme :

— Există, sau nu, alte virusuri decît cele două bine cunoscute A și B, care să determine alte tipuri de hepatită virală (hepatita „C" ?) (16, 17, 18) ?

— Care este valoarea protectoare a imunoglobulinelor specifice anti-Au ? Există riscul unei transformări în hepatită cronică prin administrarea terapeutică a acestora ?

— O altă direcție a cercetărilor este aceea a rezolvării terapeutice a *insuficienței hepatice acute*, prin găsirea unei protezări a ficatului, sau soluționarea transplantului hepatic.

— Pentru prevenirea și terapeutica cronicizării hepatitei virale, sînt necesare cercetări pentru precizarea condițiilor de ordin genetic și imunologic, care predispun în acest sens. În prezent, speranțele terapeutice s-au îndreptat, deocamdată, pentru găsirea unor scheme optime, cu dozaj și durată de asociere a corticoizilor cu imunosupresive.

Periodic, sintezele noilor achiziții sînt cuprinse în monografii, care apar cu privire la hepatita virală cum sînt : monografia lui *Drobinski* (28) și cea mai recentă, a lui *Zuckerman* (29). În țara noastră, pînă acum au apărut pe lîngă numeroase studii consacrate hepatitei virale, două monografii privind hepatita virală : una în 1953, aparținînd lui *Köppich* (30) și a doua în 1971, aparținînd lui *Constantinescu N.* și colab. (31), precum și volumele : „Hepatite acute icterigene" de *Șt. Dediu*, în 1968 (32) și „Insuficiența hepatică acută" de *L. Păun*, în 1975 (33).

Anii ce urmează se anunță decisivi pentru ceea ce se speră : „cucerirea" hepatitei virale.

## BIBLIOGRAFIE


1. * * * — L'hépatite virale, Org. mond. Santé, Sér. Rapp. techn., 1973, 512.
2. * * * — L'hépatite virale, Org. mond. Santé, Sér. Rapp. techn., 1975, 570.
3. * * * — Oficiul regional pentru Europa al O.M.S. Groupe de travail sur les hépatites virales, București, 25—29.VIII.1975.
4. **Anders W.** — Die Bedeutung der Hepatitis infectiosa in Europa, Die Gelben Hefte, 1956, 11, 925.
5. * * * — Cases of specified notificable diseases, Morb. and Mortal., 1974, 23, 441.
6. * * * — Viral Hepatitis Reporting, Morb and Mortal., 1975, 24, 165.
7. **Koff R. S.** și colab. — Under-reporting of viral hepatitis, Gastroenterology, 1973, 64, 1 194.
8. **Chalmers Th.** — Viral hepatitis on the threshold of control, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 3.

9. **Gardy F., Chalmers C.** — Risc of post-transfuzional hepatitis, New Engl. J. Med., 1964, 271, 337.
10. **Sankalé M.** — Antigène Australia et cancer primitif du foie, Rev. Med. (Paris), 1976, 5, 59.
11. **Palmers B. R.** — Viral hepatitis: the disease, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 57.
12. **Voiculescu M., Angelescu M.** și colab. — Răspîndirea intrafamilială a hepatitei de tip B (sub tipar).
13. **Voiculescu M., State Doina, Cuncev Eugenia, Zaverdeanu Lidia** — Hepatita de tip B la adulți. Incidența și transmiterea neparenterală, Viața med., 1973, 21, 971.
14. **Villarejos V.** și colab. — Rôle of saliva, urine and feces in the transmission of type B hepatitis, New Engl. J. Med., 1974, 291, 1 375.
15. **Marmion B., Tonkin R.** — Control of hepatitis in dialysis units, Brit. med. Bull., 1972, 28, 169.
16. **Mosley J.** — Hepatitis types B and non-B, J. Amer. med. Ass., 1975, 233, 967.
17. **Villarejos V.** și colab. — Evidence for viral hepatitis other than type A or B, among persons in Costa Rica, New Engl. J. med., 1975, 293, 1 350.
18. **Nicolau Șt.** — Hepatita epidemică sau hepatite epidemice? Bull. Acad. R.P.R., Ser. Științ. Med., 1950, II, 9.
19. **Kalk H.** — L'hépatite virale et ses complications, Méd. et Hyg. (Genève), 1961, 520, 778.
20. **Voiculescu M.** și colab. — Relații posibile între tipul etiologic de hepatită virotică și sechelele hepatitei, Med. internă (Buc.), 1964, 7, 783.
21. **Voiculescu M., Angelescu M.** — Particularitățile epidemiologice și clinice ale hepatitei de tip B față de hepatita de tip A, Viața med., 1975, 3, 4.
22. **Geiler W.** și colab. — Zur Epidemiologie der Virus Hepatitis als Berufserkrankung, Dtsch. Gesundh.-Wes., 1970, 43, 2048.
23. **Zöllner H.** — Economic aspects of hepatitis A and B, Oficiul regional pentru Europa al O.M.S., Working Group on Viral Hepatitis (WHO), București 25—29.VIII.1975.
24. **Baroian O. V.** — (Răspîndirea pe glob a hepatitei epidemice), Vop. Virus., 1956, 3, 60.
25. **Krugman S.** — Viral hepatitis type B. Natural history and prevention, New Engl. J. med., 1973, 288, 755.
26. **Maupas P.** și colab. — Immunization against hepatitis B in man, Lancet, 1976, I, 367.
27. **Belașcu M.** — Antigenul Australia, Bistrița, 1975.
28. **Drobinski R. I.** — Ostrîie virusnîe ghepatiti, Ed. St. Chișinău, 1972.
29. **Zuckermann A. J.** — Human viral hepatitis (ed. a II-a), North. Holl. Publ. Co, Amsterdam, 1975.
30. **Köppich Fr.** — Hepatita epidemică, Ed. de stat, București, 1953.
31. **Constantinescu N.** și colab. — Hepatita virală, Ed. Acad. R.S.R., București, 1971.
32. **Dediu Șt.** — Hepatite acute icterigene, Ed. medicală, București, 1968.
33. **Păun L.** — Insuficiența hepatică acută, Ed. medicală, București, 1975.

2

# ISTORICUL HEPATITEI VIRALE

Hepatita virală *nu este o boală a timpurilor moderne*. Dacă se cercetează cu atenție descrierile medicale din secolele trecute, boala poate fi identificată sub diferite denumiri. Ținînd seama de manifestările bolii, cel puțin două aspecte, ușor sesizabile, nu puteau scăpa nici atunci atenției : icterul și caracterul epidemic al lui, de unde și prima denumire folosită de *icter epidemic*.

O primă mențiune în acest sens provine din secolul al VIII-lea, cînd papa Zacharia, adresîndu-se arhiepiscopului din Mainz, recomandă izolarea ictericilor, „de teama ca ceilalți să nu se infecteze".

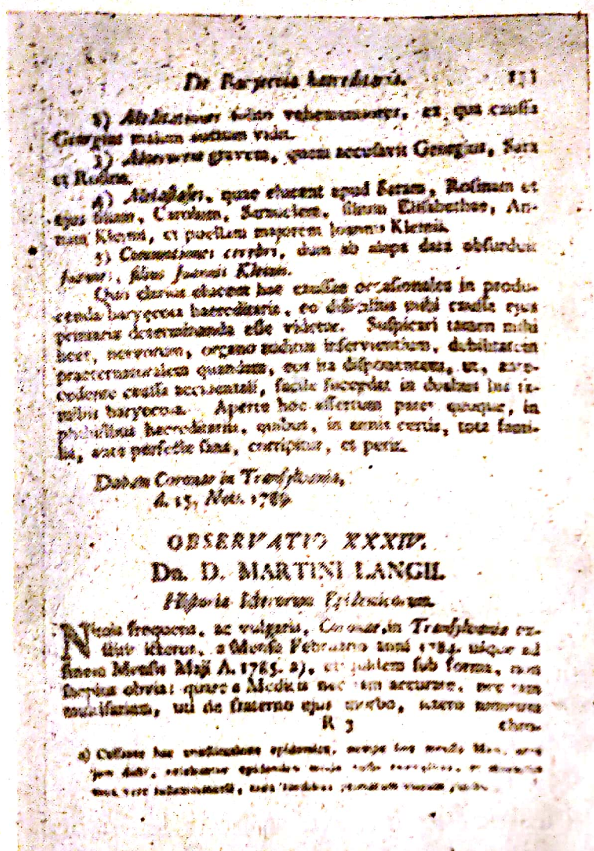
Date mai sigure provin însă din secolele al XVII-lea și al XVIII-lea, cînd în Europa au izbucnit, în mai multe țări, epidemii de icter, favorizate probabil și de frecventele campanii militare din acea vreme (războiul din Flandra, războaiele din provinciile germane, războaiele lui Napoleon). De aici, au apărut și diferitele denumiri : *icter militar* sau *boală militară, jaunisse des camps, the epidemic jaundice of campaigns, epidemische Gelbsucht.*

Primele descrieri ale acestor ictere epidemice au fost publicate în provinciile germane de *Strack*, în Acta moguntina (tom. I) și de *Brünning* în cartea sa despre „icterul spasmodic", care apăruse în mod epidemic în 1772 la Essen (1), precum și de *Herlitz* în Göttingen, în 1791.

În aceeași perioadă, o astfel de epidemie de icter a apărut și în orașul Brașov („Corona", „Kronstadt") din Transilvania, fiind descrisă și publicată în 1791 de medicul brașovean *Martin Lange* (1).

## CONTRIBUȚIA LUI MARTIN LANGE DIN BRAȘOV

Istoriografii medicali români *Bologa* (2, 4), *Huttmann* și *Ziriakus* (3) au atras atenția asupra studiului publicat în 1791 în Analele Academiei imperiale din Berlin de medicul din Brașov, cu privire la o epidemie de icter apărută la Brașov în anii 1784—1785. Descrierea acestei epidemii de icter, uimitor de exactă și de minuțioasă cu privire la aspectele epidemiologice, clinice și de tratament, ne face să recunoaștem o descriere perfectă a hepatitei virale acute. Așa cum remarca *Bologa* (2), autorul dă și indicații bibliografice inedite asupra acestei boli.



OBSERVATIO XXXIV.

DR. D. MARTINI LANGII

*Fig. 1.* — Fotocopia primei pagini a comunicării dr. Martin Lange din Brașov, privind epidemia de icter observată de el în anii 1784—1785 în orașul Brașov.

Considerăm util să redăm în întregime (în traducere) textul lucrării lui *Lange**, publicat la Berlin în limba latină (1), precum și o fotografie a primei pagini (fig. 1).

Observatio XXXIV
Dr. D. Martin Langii
Historia icterorum epidemicorum

„Destul de frecvent și răspîndit a fost la Corona din Transilvania, din luna februarie a anului 1784 și pînă în luna mai a anului 1785 *un icter și anume într-o formă care nu apare prea des;* de aceea noi medicii nu am purtat asupra ei discuții atît de multe ca asupra unei boli surori, icterul cronic indiscutabil. De aceea, cred că nu mă expun riscului de a îndeplini o muncă inutilă, comunicînd lumii savante ceea ce am observat în legătură cu această boală, și în *ce mod diferă ea mai mult de icterul obișnuit;* de altfel, nu este în intenția mea să vorbesc despre icter în general.

Cazuri izolate de icter, ivit dintr-o anumită predispoziție — așa-numitul icter cronic — se întîlnesc și la noi nu prea rar. Într-adevăr, de la început mi s-a părut ciudat că într-un timp scurt s-au îmbolnăvit un număr destul de mare de oameni, de tot felul, de orice condiție, sex și etate, de o astfel de formă de icter, ale cărui cauze și simptomatologie erau deosebite de ale celui cronic; el începea la bolnavi în același mod, ca și boala înrudită, febra bilioasă acută.

Nici o clasă de oameni nu s-a arătat imună față de această boală. Copiii au suferit ca și adulții, bărbații ca și femeile, bogații ca și săracii. De altfel, boala nu era mortală, ci dimpotrivă curabilă, fără dificultate. Nimeni nu a murit de acest fel de icter în timpul epidemiei, numai un bătrîn septuagenar, care după o supărare îndelungată a trecut într-o formă de icter cu febră prelungită și a suferit astfel pînă la sfîrșitul vieții sale; nu eu i-am fost medicul său.

Ca toate bolile epidemice și această formă de icter a fost variată în simptomele ei. Nu puțini dintre cei bolnavi suferau intens, alții mai puțin intens, din cauza diversității organismelor afectate, a diferitelor modificări atmosferice și a legăturii dintre această boală cu alte boli.

La puțini dintre bolnavi, se observa după obișnuitele simptome premergătoare altor ictere, o oboseală lentă și o culoare galbenă a ochilor și a tegumentului; la cei mai mulți însă, boala începea puternic, după încetarea transpirațiilor sau după iritația căilor (respiratorii) superioare, în mod brusc cu toate simptomele. La toți, imediat după debutul bolii, apărea febra, fie mai redusă, fie mai intensă; o febră continuă, remitentă, terțiană, o adevărată febră bilioasă, însoțită de toate simptomele acesteia, care înceta în același timp, ca și toate febrele bilioase simple, după eliminarea de scaun, urină și transpirații. De aceea, socot rațional să consider acest icter febril, ca o febră bilioasă latentă sau larvată.

Cei care sufereau de un icter mai ușor se simțeau atît de puțin bolnavi, încît puteau să-și exercite ocupațiile lor. Febra la aceștia era destul de temperată, pulsul moale, nu prea accelerat, setea era discretă sau lipsea cu totul, mîncau cu poftă; după aceea însă, erau cuprinși de anxietate și se plîngeau de oboseală, pie-

---

* După o fotocopie, care n-a fost pusă la dispoziție prin amabilitatea prof. dr. *Spielman* din Tg. Mureș.

lea era galbenă, iar urina de culoarea șofranului.

Cei care se îmbolnăveau mai intens, se luptau din greu cu simptome multiple și accelerate. Ei se plîngeau de o scădere a puterilor, care era prezentă în tot timpul bolii și apărea încă înainte ca boala să fie manifestă. Uneori mai mulți, alteori mai puțini dintre bolnavi, se plîngeau de dureri de cap, în spate, lombare și în toate membrele, de dureri la stomac, însoțite de senzație de plenitudine, alții și de dureri intestinale, de dureri de burtă, de frisoane, călduri, sete și anxietate în regiunea cardiei stomacului și de un gust amar. Limba lor era murdară, de aspect galben; apetitul scăzut sau lipsind cu totul, iar pulsul rapid și moale. Acești bolnavi aveau amețeli și tendință la vărsături; unii vărsau mult mucozități și bilă.

Adesea, după simptomele amintite, alteori simultan cu acestea apărea o culoare galbenă, generalizată a tegumentului, de un aspect mai întunecat uneori, mai deschis alteori; urina era concentrată, cînd negricioasă, cînd mai puțin închisă, sau portocalie; scaunul cel mai des, era dificil, albicios la culoare, la mulți oarecum bilios, uneori diareic. Unii dintre bolnavi afirmau că au observat scaune albe și tenesme însoțite de apariția febrei și a icterului. În aceste circumstanțe, abdomenul nu era mai în tenesme și nici nu era dureros, iar prin palpare nu am decelat în abdomen obstrucții sensibile ale viscerelor. De altfel, boala decurgea de obicei în mod simplu; asocierea cu o febră quartană nu am întîlnit în cursul acestei epidemii, decît la o femeie. În general, am constatat că adulții s-au îmbolnăvit de această boală mai des decît copiii.

Meditînd asupra cauzelor acestei epidemii de icter am conchis că nu putea fi decît în atmosferă, adică în verile foarte calde și schimbătoare ale anilor 1783 și 1784 și a iernii următoare foarte reci din 1784. Din cauza acestor schimbări, bila trebuie să fermenteze în timpul verii în corpul uman, iar iarna să se îngroașe. Iarna anului 1873 nu a fost rece, ci mai mult ploioasă; primăvara și vara următoare au fost, de altfel ca în toată Europa, calde și înnourate; toamna a fost tot timpul senină. În contrast, frigul puternic a durat în iarna anului 1784 mult timp; a urmat după aceea o vară foarte instabilă, cînd foarte caldă, cînd foarte rece; iar după aceea toamna, contrar caracterului ei uzual a fost caldă pînă în mijlocul lui decembrie; apoi a urmat un frig destul de intens pînă în mijlocul lui aprilie, după care a urmat deodată un val de căldură, iar după aceea, o ploaie rece în tot timpul verii anului 1785.

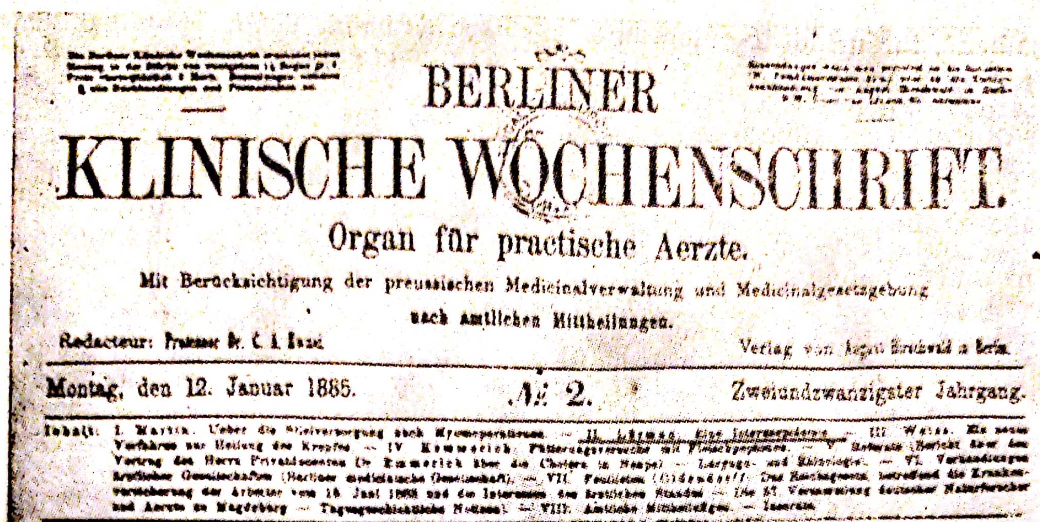
Oricine este, cît de cît, cunoscător în arta medicinei, își dă seama cît de mare este influența atmosferei, cu modificările realizate de aceasta asupra corpului uman și cît de multe boli se nasc din aceste motive, însoțind omul de la naștere și pînă la bătrînețe; el poate ușor să înțeleagă cum anumite constituții ale atmosferei — ca acelea descrise mai înainte — trebuie să aibă un efect deosebit asupra bolii, să provoace revărsarea ei și să constituie foarte bune ocazii pentru generarea unor astfel de boli, ca și acelea care au bîntuit în această situație epidemică. Din aceste cauze, s-a putut constata în timpul acestei epidemii, ictere și chiar altele înrudite cu icterul, ca de exemplu, febrele bilioase acute adevărate, febre intermitente, *haemitritaeae* Galeni, febre bilioase catarale, și alte diverse febre inflamatorii sau chiar exantematice, ca scarlatina. În toamna următoare, s-au ivit febre quartane, iar în decembrie și în ianuarie ale anului următor simptome vulgare, isterice, în asociere cu febre bilioase, care însă cedau rapid după medicamente solvante și purgative.

Din cele expuse mai sus, se poate cu ușurință deduce, care au fost remediile cele mai folositoare în această epidemie de icter și care au fost administrate cu utilitate bolnavilor mei. Au fost toate acele prescripții și medicamente care sînt, în general, indicate în febrele bilioase acute și care au fost foarte utile în cazurile mele. Toți bolnavii, care s-au încredințat mie, s-au făcut sănătoși și după o săptămînă, sau două, sau cel mult 3 săptămîni, cu ajutorul remediilor recomandate de mine, exceptînd un bolnav în vîrstă de 74 de ani, bolnav și de podagră, care s-a vindecat abia după 8 săptămîni. La acesta, icterul febril a devenit cronic, probabil pentru că corpul său era de tip pituitar.

Iar medicamentele au fost acestea: refrigerante, saline, emetice, purgativ, zer de lapte, decocturi din rădăcini resolvente, oximel și suc de lămîie proaspăt. La foarte puțini, am considerat necesar să se facă clisme, să se aplice unguente emoliente sau resolvente. Nu s-a făcut niciodată venesecție".

S-a trimis din Corona (Brașov) la Erlangen în 6 ianuarie 1790.

Descrierea lui *Martin Lange* corespunde, cu multă probabilitate, unei epidemii de hepatită epidemică



BERLINER

KLINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Organ für practische Aerzte.

Mit Berücksichtigung der preussischen Medicinalverwaltung und Medicinalgesetzgebung nach amtlichen Mittheilungen.

Montag, den 12. Januar 1885. № 2. Zweiundzwanzigster Jahrgang.

*Fig. 2.* — Fotocopia paginei 1 a revistei *Berliner Klinische Wochenschrift* din 12 ianuarie 1885, în care este cuprins articolul : *„Eine Icterusepidemie“* de *Lürman* (relatarea unei epidemii de hepatită serică, apărută după vaccinarea antivariolică a unui grup de persoane).

(de tip A) : tabloul clinic, corect descris cu formele clinice, evoluția, diagnosticul diferențial, sînt acelea ale unui clinician minuțios și se încadrează în ceea ce cunoaștem astăzi drept hepatită virală de tip A. Tratamentul este corespunzător, natural și simplu pentru forma bolii (și nu prea deosebit de cel de astăzi !), iar etiopatogenia și epidemiologia sînt privite în spiritul hipocratic și galenic, care dominau gîndirea medicală de atunci.

Lucrarea lui *Lange* apare astfel ca prima lucrare clinico-epidemiologică, publicată asupra hepatitei virale, putînd fi considerată ca punctul de început al oricărei bibliografii, privind această boală infecțioasă, sau ca „o piatră de hotar în literatura hepatitei epidemice“ (4).

## EPIDEMIILE DE HEPATITĂ VIRALĂ DIN SECOLUL AL XIX-LEA

Retrospectiv, se pot recunoaște, în secolele trecute, mai multe epidemii de hepatită. *Jdanov* [citat de *Baroian* (5)] a numărat 631 de epidemii de hepatită survenite între 1629 și 1946. *Larrey*, medicul lui Napoleon a menționat și el „icterul epidemic“, iar *Kerckhoff*, medicul celui de-al 3-lea corp de armată franceză, care a ajuns la Moscova, a descris boala atribuindu-i denumirea de „hepatită“. *Fröhlich*, în 1879, a analizat 30 de epidemii de icter pe care le-a denumit *„Militärkrankheit“* (6).

În secolul al XIX-lea, epidemiile de icter au continuat să acompanieze diverse războaie și situații critice, care le-au urmat. Astfel, în războiul american de secesiune din 1861—1862, s-au înregistrat 49 569 de cazuri de icter cu 161 decese. În războiul franco-german din 1870—1871, s-au îmbolnăvit de icter epidemic 5% din trupele germane, iar în războiul anglo-bur din 1898—1902, în armata engleză au fost înregistrate 5 648 de cazuri de icter.

Din penultimul deceniu al acestui secol, datează și prima descriere a unei epidemii de icter prin inoculare survenită în Bremen, ca urmare a unei vaccinări antivariolice, efectuată cu vaccin conținînd limfă umană (din 1 350 de persoane vaccinate, 191 au făcut hepatită) și publicată (fig. 2) în 1885 de *Lürman* (7). A fost probabil o hepatită virală de tip B, incubația variind între 2 și 8 luni.

## EPIDEMIA DE ICTER DIN PRIMUL RĂZBOI MONDIAL

În primul război mondial, icterul epidemic a cuprins armatele beligerante atît pe frontul din vest, cît și pe cel din est. Epidemii de icter au apărut atunci pe frontul de la Salonic, în Mesopotamia, în Egipt și în peninsula Galipoli. Tot atunci, pe frontul din Moldova, a apărut o epidemie intensă de icter, studiată de *Cantacuzino*, care a emis ipoteza unei etiologii salmonelozice, neconfirmată însă (8).

După trecerea războiului, cazurile de „icter epidemic“ s-au rărit, boala apărînd numai sporadic în populația civilă, sub denumirea de „icter catarал“, considerat — retrospectiv — ca forma sporadică a hepatitei epidemice.

## ICTERUL CATARAL, FORMA SPORADICĂ A HEPATITEI VIRALE ACUTE

Recunoașterea hepatitei virale, așa cum o concepem astăzi, a survenit foarte tîrziu, numai în ultimele decenii, și în special de la ultimul război mondial. În secolele trecute, ca și în primele decenii ale sec. al XX-lea, boala poate fi recunoscută — retrospectiv — în descrierile de icter epidemic (pentru manifestările epidemice) și de icter cataral (în apariția sporadică). Este probabil că, mai frecvent, mai ales în secolele trecute, a fost confundată cu alte ictere și stări morbide denumite: *febris biliosa, febre bilioase putride contagioase, febre bilioase catarale*, precum și cu *leptospiroza icterigenă*, iar formele anicterice cu diferite alte entități nozologice.

Denumirea sub care s-a diagnosticat multe decenii forma comună icterică a bolii, este aceea de *icter cataral*, introdusă de *Virchow* în 1865 (9) și prin care se concepea icterul ca rezultatul unei inflamații coledociene, cu formarea unui dop mucos, care oblitera coledocul. Autoritatea lui *Virchow* și lipsa altor date de etiologie și de patogenie au făcut ca timp de aprox. 80 de ani să prevaleze concepția acestuia de „icter prin catar coledocian“, ignorîndu-se etiologia infecțioasă a bolii și procesul de hepatită, care însoțea icterul respectiv.

Acest mod de a privi nu a putut fi influențat nici de opinia clinicianului rus *Botkin*, care — între 1885 și 1887 — are meritul de a fi conceput icterul cataral ca o boală infecțioasă și contagioasă a întregului organism (cu afectarea ficatului, splinei, rinichilor și a sistemului nervos). Tot *Botkin* a considerat icterul cataral și atrofia galbenă acută a ficatului ca două aspecte ale aceleiași boli. Pentru aceste motive, în U.R.S.S., hepatita virală acută mai este denumită și boala *Botkin* (5, 10).

## HEPATITA EPIDEMICĂ ÎN CEL DE-AL 2-LEA RĂZBOI MONDIAL

Între 1939 și 1945, cazurile de hepatită s-au extins foarte mult, în primul rînd în armate, dar apoi a trecut și în populația civilă, luînd aspectul unei adevărate epidemii. După *Gutzeit* (11), numai în luna septembrie 1941, au apărut în armata germană, pe frontul de est, 190 000 de cazuri. În *3 ani de război, se apreciază că în armata germană s-au îmbolnăvit 5—6 milioane de soldați* (6). După unele evaluări, cazurile de hepatită, survenite pe front, împreună cu cele din populația civilă, au însumat în ultimul război, în Europa, *peste 10 milioane de cazuri* (6).

Epidemii asemănătoare au cuprins trupele britanice și cele americane.

În unele divizii engleze din Estul Mijlociu, s-au îmbolnăvit de hepatită 11% din efectiv : numai în 6 luni (1942—1943), aceste cazuri au costat trupele britanice peste 1/2 milion de zile de spitalizare. În trupele americane, au fost observate între 1941 și 1945, 182 000 de cazuri de hepatită.

În această perioadă (1942—1943), etiologia virală, suspectată de mulți ani, a început să fie cercetată insistent, în primul rînd prin încercări (infructuoase) de transmitere la animale. Numai în 1942, *Voegt* (12) reușește să aducă prima dovadă de etiologie virală a bolii, reușind să transmită hepatita la om cu filtrat de spălătură duodenală, recoltat de la bolnavii de hepatită.

## IDENTIFICAREA HEPATITEI „SERICE"

Încă după 1919—1922, apariția de cazuri de icter, în cursul tratamentului sifilisului cu arsenicale, a condus la concepția patogenică (eronată) că aceste cazuri ar fi fost datorate acțiunii arsenicalelor folosite, de unde și denumirea de „icter salvarsanic". Prin 1938, s-au observat de asemenea cazuri de icter, apărute la copii care primiseră ser de convalescent de rujeolă (13), iar în cursul unei vaccinări cu vaccin contra febrei papataci, în Crimeea, autorii ruși au constatat — ulterior — apariția unor cazuri de icter printre cei vaccinați.

Între 1941 și 1943, s-au observat numeroase cazuri de icter după efectuarea unor vaccinări în masă, în armata engleză și cea americană, aflate în Africa, cu un vaccin împotriva febrei galbene, care avea ca excipient ser uman ; icterul a apărut după o incubație care varia între 60 și 180 de zile (14). Studiile efectuate au condus la ipoteza existenței unui virus hepatitic în serul uman, folosit ca excipient pentru vaccin, motiv pentru care hepatita apărută a fost denumită *hepatită prin ser omolog* sau *hepatită serică*. Observații similare s-au făcut în armata americană, unde 28 585 de soldați inoculați cu vaccin antiamarilic au făcut icter, iar 62 au murit (14). Prin 1940, *Sergeev* făcuse observații similare în Crimeea, prin apariția de icter la soldații imunizați cu un vaccin împotriva febrei papataci.

În 1943, s-au introdus termenii de *hepatită infecțioasă* (sau epidemică) și *hepatită prin ser omolog* (sau serică). Numeroase alte observații au confirmat existența acestui tip de hepatită, transmis și prin seringă, ace, alte instrumente medicale, insuficient sterilizate („hepatita de inoculare").

## DUPĂ 1944 : O NOUĂ ERĂ ÎN CUCERIREA HEPATITEI VIRALE

Marea răspîndire a hepatitei virale a continuat și după încheierea celui de-al 2-lea război mondial, ceea ce a stimulat considerabil un număr imens de cercetări, care ne apropie de momentul cînd această boală, cu tipurile A și B (și poate și altele, tip C ?) va putea fi controlată.

Tabelul I redă etapele cele mai importante în cunoașterea hepatitei virale în ultimii 25 de ani.

*Tabelul I*

**Etapele cele mai importante în cunoașterea hepatitei virale în ultimii 25 de ani**

| | |
|---|---|
| 1942—1944 | — Primele transmiteri experimentale la om cu filtrat intestinal (*Voegt, Mac Callum*). |
| 1943 | — Introducerea termenilor de hepatită infecțioasă (epidemică) și hepatita prin ser omolog (serică). |
| 1945 | — Descoperirea efectului preventiv al gammaglobulinelor asupra hepatitei epidemice (*Stockes* și *Neefe*). |

1947 — Introducerea termenilor de hepatită cu virus A și hepatită cu virus B (*Mac Callum*) și a principalelor criterii deosebitoare.

1950—1951 — Introducerea declarării hepatitei virale în mai multe țări, inclusiv România.

1945—1950 — Concepția pluralității hepatitelor (*Nicolau* și *Cajal*).

Pînă în 1953 — 1 500 de transmiteri experimentale la om (voluntari).

1951 — Introducerea corticoizilor în tratamentul hepatitei virale.

1956—1970 — Experimentele de la școala din Willowbrook atestă existența a două tipuri de hepatită : hepatita MS-1 (hepatita A) și MS-2 (hepatita B, $HB_sAg$ pozitivă).

1965—1974 — Multiplele aplicări ale detectării antigenului Au ($HB_s$) în : diagnosticul hepatitei B, al purtătorilor sănătoși și al altor stări morbide.

1971—1974 — Transmiteri reușite ale hepatitei umane la animale : virusul A la marmoset (animal model), iar virusul B la cimpanzei.

1974 — Metode serologice de diagnostic pentru hepatita A

1975—1976 — Primele vaccinuri împotriva hepatitei virale B (în experimentare).

1976 — Un nou tip de hepatită virală (C ?) în observație.

## BIBLIOGRAFIE


1. **Lange M.** — Historia Icterorum Epidemiocorum. Acad. Caesareae Leopoldino — Carolinae naturae curiosorum Nova Acta Physico-Med., 1971, 34, 133.
2. **Bologa V.** — O lucrare medicală ardeleană puțin cunoscută din sec. XVIII, Stud. Cerc. Biol., 1955, 1, 202.
3. **Huttmann A., Ziriakus A.** — Istoricul hepatitei epidemice, Rev. med. (Tg. Mureș), 1964, 1, 112.
4. **Bologa V.** — O epidemie de icter în Brașov (1784—1785) descrisă de dr. M. Lange, Stud. Cercet. Inframicrobiol., 1967, 18, 155.
5. **Baroian V.O.** — (Răspîndirea pe glob a hepatitei epidemice), Vop. virus., 1956, 3, 60.
6. **Wolff G.** — Gelbsucht-Epidemien in Kriegszeiten, Med. Wschr., 1958, 12, 626.
7. **Lürman A.** — Eine Icterusepidemie, Berl. Klin. Wschr., 1885, 22, 20.
8. **Cantacuzène I.** — Sur une épidemie de l'ictère observée en Roumanie pendant la compagne de 1917, Presse med., 1918, 26, 484 și 541.
9. **Virchow R.** — Über das Vorkommen und der Nachweis des hepatogenes insbes. Katarrhalischen icterus. Virschow's Arch. Path. Anat., 1865, 32, 117.
10. **Tareev M. E.** — Aspects actuels du problème de l'hépatite épidémique (maladie de Botkin), Rév. méd. Franç., 1960, 4, 225.
11. **Gutzeit K.** — Icterus infectiosus, Munch. med. Wschr., 1942, 89, 161 și 185.
12. **Voegt H.** — Zur Ätiologie der Hepatitis epidemica, Munch. med. Wschr., 1942, 84, 76.
13. **Propert A.** — Hepatitis after prophylactic serum, Brit. med. J., 1938, 2, 677.
14. **Findlay G.** și colab. — Hepatitis after yellow-fever inoculation. Relation to infective hepatitis, Lancet, 1944, II, 301 și 365.

# TERMINOLOGIE

Terminologia medicală în uz ridică probleme dificile în toate domeniile medicinei, fiind neunitară, uneori un adevărat mozaic de variate denumiri sinonime ; de asemenea, clasificări care expun la confuzii și la neînțelegere între specialiști (1, 2). În hepatologie, un început de clarificare s-a produs din 1968, cînd mai mulți clinicieni, hepatologi și morfopatologi au căzut de acord asupra unei clasificări unitare a hepatitei cronice (3), iar în 1971 un alt grup internațional de specialiști au fixat criteriile morfologice ale hepatitei virale (4). În sfîrșit, recent, s-a anunțat că „Asociația internațională pentru studiul ficatului" (în cooperare cu O.M.S.) a publicat o carte, conținînd nomenclatura modernă, criteriile și metodologia de diagnostic pentru bolile ficatului și ale căilor biliare, ceea ce va servi pentru o mai bună înțelegere a hepatologiei pe plan mondial (5).

## TERMINOLOGIA VARIATĂ A HEPATITEI VIRALE

Pentru hepatita virală, cu cele două tipuri principale recunoscute astăzi (A și B), s-au formulat de-a lungul secolelor și al ultimilor ani o mulțime de denumiri, a căror listă lungă o redăm în tabelul II, reprodus în parte, cu modificări, după al 3-lea raport al experților O.M.S. asupra hepatitei virale (6). La această listă, pot fi adăugate și alte denumiri, cum sînt cele create în țara noastră de *Nicolau :* „hepatite epidemice inframicrobiene" sau „hepatita sclerogenă" (7).

Această listă reflectă, în primul rînd, situația cunoștințelor din etape istorice succesive, un anumit grad de fantezie și concepții personale, dar și unele dificultăți reale, determinate de grelele probleme ale diagnosticului pozitiv și diferențial al hepatitei virale în practică.

## RECOMANDĂRI PROPUSE DE O.M.S.

În situația arătată, precizarea unei terminologii unitare apărea de mult timp necesară. În acest scop, experții O.M.S., în ultimile lor rapoarte tehnice din 1973, 1975 și îndeosebi, la ultima reuniune a experților Oficiului regional O.M.S. pentru Europa (București 25—29 august 1975) au făcut recomandări precise, rugînd toate țările să facă ra-

Tabelul II

**Lista variatelor denumiri ale hepatitei virale**
(modificată și adăugită după al 3-lea raport al experților O.M.S., 1973) (6)

| Hepatita virală de tip A | Hepatita virală de tip B |
|---|---|
| Hepatita A | Hepatita B |
| Hepatita cu virus A | Hepatita cu virus B |
| Hepatita epidemică | Hepatita serică |
| Hepatita virală acută de tip A | Hepatita SH |
| Hepatita infecțioasă | Hepatita prin ser omolog |
| Hepatita epidemică de tip nespecificat | Hepatita virală acută de tip B |
| Hepatita fără antigen Au | Hepatita cu antigen Au |
| | Hepatita cu antigen $HB_s$ |
| Hepatita cu incubație scurtă | Hepatita cu incubație lungă |
| Hepatita MS-1 | Hepatita MS-2 |
| Hepatita epidemică inframicrobiană | Hepatita de inoculare |
| Hepatita virusală | Hepatita de seringă |
| Icter cataral | Icter de inoculare |
| Icter epidemic | Icter de seringă |
| Icter infecțios | Icter postvaccinal |
| Boala Botkin | Icter salvarsanic |
| Icter soldățesc | Icter prin ser omolog |
| Icter de campanie | Hepatita transfuzională |

portarea cazurilor după o terminologie unitară, pe care o redăm mai jos.

Apare clar că trebuie să se renunțe la toate vechile denumiri (hepatita epidemică, hepatita serică, de inoculare etc.) și să se folosească termenul, generic, de hepatită virală, pentru ambele tipuri de hepatită.

S-a propus să se recurgă la următoarele denumiri :

I. *Hepatita virală acută de tip A.* Acest diagnostic trebuie pus numai atunci cînd există circumstanțe epidemiologice certe (epidemie hidrică, alimentară, de contact) și cînd s-a exclus hepatita B, prin absența antigenului $HB_s$, care a fost cercetat prin metodele cele mai sensibile (testul de hemaglutinare pasivă inversă, testul radioimunologic). Cînd este posibil, diagnosticul de hepatită virală acută de tip A poate fi stabilit și prin teste serologice specifice (încă neintrate în uz).

II. *Hepatita virală acută de tip B.* Acest diagnostic trebuie pus numai prin testele specifice, care pun în evidență fie antigenul $HB_s$, fie anticorpii anti-$HB_s$, fie particula Dane sau anticorpii anti-$HB_c$.

III. *Hepatita virală de tip nespecificat.* Acest diagnostic se pune atunci cînd există date suficiente pentru hepatita virală, fără însă să se poată preciza dacă este tipul A sau tipul B (lipsa testelor specifice, lipsa datelor epidemiologice etc.) și dacă, bineînțeles, s-au exclus hepatite de alte etiologii virale.

La aceste tipuri de diagnostic, clinicianul poate adăuga și *forma clinică* a cazului respectiv, de exemplu : hepatita virală de tip B cu comă ; hepatita virală de tip A formă severă sau formă anicterică sau formă prelungită sau formă persistentă sau formă colestatică etc.

De asemenea, trebuie să se specifice dacă hepatita virală acută a survenit după 14—180 de zile, după o transfuzie de sînge, plasmă sau alte derivate de sînge, recunoscute că pot conține virusul hepatitic (vezi și cap. *29*). În acest caz, după termenul de hepatită virală (de tip A, B sau nespecificat) se adaugă *posttransfuzională*. Unii autori propun să se specifice, după termenul de hepatită posttransfuzională și durata, în zile, a incubației.

Specificarea de hepatită cu caracter profesional necesită asigurarea unor criterii bine stabilite, date fiind implicațiile de responsabilitate care rezultă.

## CRITICA TERMENULUI DE HEPATITĂ VIRALĂ ȘI SOLUȚII PRACTICE

Termenul de *hepatită virală*, acceptat astăzi pentru a desemna cele două tipuri de hepatită, provocate de virusurile hepatitice A și B, denumiri propuse de *Mac Callum* în 1947 (8), poate fi criticat, deoarece există și alte virusuri — cunoscute sau necunoscute — care pot determina „hepatite virale". Astfel, dintre virusurile cunoscute, următoarele pot provoca hepatite virale, în cadrul simptomatologiei respective sau chiar ca manifestări izolate de hepatită (ceea ce creează mari dificultăți de diagnostic) : virusul Epstein-Barr al mononucleozei, virusul rubeolic (în rubeola congenitală) și (foarte rar) virusul herpetic și virusurile Coxsackie.

În afară de aceste virusuri cunoscute, studii recente privind hepatita posttransfuzională au arătat că o proporție importantă din aceste cazuri nu sînt determinate de virusurile hepatitice A și B sau de celelalte virusuri (enumerate mai sus) punîndu-se problema intervenției unui alt virus (virusul „C") sau a altor virusuri încă necunoscute (vezi și cap. *29*). În aceste cazuri, unii au folosit și termenii de hepatită non-A non-B.

Soluțiile recomandabile în practică sînt următoarele :

a) cînd hepatita este determinată de un alt virus cunoscut (de ex. al mononucleozei infecțioase), se va pune diagnosticul de *mononucleoză infecțioasă* cu *hepatită icterigenă* (sau anicterigenă) ;

b) cînd etiologia virală nu poate fi stabilită, cazul respectiv se încadrează în diagnosticul de *hepatită virală de tip nespecificat.*

## NOMENCLATURA ÎN CAZUL HEPATITEI VIRALE DE TIP B

Mai dificilă este fixarea termenilor în funcție de situațiile evolutive ale hepatitei de tip B, unde granița dintre acut, prelungit și cronic este uneori dificil de precizat, necesitînd un studiu aprofundat cu date clinice, date biochimice, cercetări privitoare la autoanticorpi, la imunoglobuline, ca și examen histologic. În caz de hepatită cronică cu antigen $HB_s$ prezent, se va pune diagnosticul : hepatită cronică de tip B (cu virus B) (antigen $HB_s$ prezent).

Redăm mai jos nomenclatura oficială pentru antigenele și anticorpii specifici hepatitei de tip B.

*Antigenul $HB_s$* (denumit la început antigenul Australia) este antigenul de suprafață al virusului hepatitei B, care se află la suprafața particulelor Dane (de 42 nanometri) și în alte particule libere (de 20 nm).

*Anticorpii anti-$HB_s$* se dezvoltă față de antigenul de suprafață al hepatitei B.

*Antigenul $HB_c$* este antigenul de capsidă (sau central, „core") al viru-

sului hepatitei B, care se află în centrul particulei Dane.

*Particula Dane* este termenul utilizat pentru a desemna o particulă de 42 nanometri, care se găsește în celulele hepatice în hepatita B, cuprinzînd atît antigenul central, cît și cel de suprafață. Este considerată ca reprezentînd virionul integral, virusul hepatitei B (HBV).

*Anticorpii anti-$HB_c$* se dezvoltă față de antigenul central (de capsidă) al hepatitei B.

Cînd se pot determina și subtipurile de antigen $HB_s$, se specifică astfel: $AgHB_s$/adw; $AgHB_s$/ayw, $AgHB_s$/adr etc.

Menționăm că, în unele forme de hepatită de tip B s-a pus în evidență un nou sistem antigenic, un antigen specific denumit „*e*", față de care se dezvoltă anticorpi anti-„*e*". Prezența antigenului „*e*" se asociază cu forma prelungită și evoluția agresivă a hepatitei B (factor de prognostic nefavorabil).

## BIBLIOGRAFIE


1. **Voiculescu M.** — Terminologia medicală, o problemă de importanță crescîndă, Viața med., 1972, 19, 865.
2. **Voiculescu M.** — Pentru o nomenclatură unitară în hepatita virală, Viața med., 1976, 11.
3. **De Groote L.** și colab. — Classification of chronic hepatitis, Lancet, 1968, II, 626.
4. **Bianchi L.** și colab. — Morphological criteria in viral hepatitis, Lancet, 1971, I, 333.
5. *** — An esperanto of liver disease, Lancet, 1975, I, 262.
6. *** — L'hépatite virale. Raport d'un groupe scientifique de l'OMS, Org. mond santé, sér. rapp. techn., 1973, 512.
7. **Nicolau S. Șt.** — Hepatite epidemice inframicrobiene, Stud. cercet. inframicrobiol., 1950, 1, 33.
8. **Mac Callum F.O.** — Early studies of viral hepatitis, Brit. med. Bull., 1972, 28, 105.

# 4

# ETIOLOGIA: DE LA VECHI IPOTEZE LA CONCEPŢIA ETIOLOGICĂ ACTUALĂ

*Etiologia hepatitei virale* („icterul epidemic") a fost elucidată mai recent, în ultimele decenii.

Timp îndelungat, această boală infecţioasă a fost înglobată în grupul polimorf format din febrele bilioase, sau în acela format de icterele comune, fiind atribuită, mai ales în forma sporadică, fie unor factori toxici, fie unor defecţiuni alimentare ca : alimente alterate sau prînzuri abundente, a căror ingerare coincidea cu debutul bolii. În aceste cazuri, se vorbea uneori de aşa-zisul *icter a crapula et a poto immoderato*. Era vorba, probabil, de efectul revelator sau declanşator al unui prînz abundent asupra perioadei preicterice a hepatitei virale, pînă atunci discretă ori subclinică (1).

O explicaţie cauzală, care s-a bucurat mult timp de credit, a fost aceea propusă de *Virchow*, în 1865, de *icter prin catar coledocian* şi care a prevalat timp de aproape un secol. *Virchow* atribuia aceste forme de icter comun, cu evoluţie favorabilă, unui catar al căilor biliare, cu formarea unui dop mucos şi astuparea, în acest mod, a gurii canalului coledoc în intestin. De aici, s-a formulat termenul de *icter cataral*, conceput ca un icter mecanic benign, prin catar al căilor biliare, dar prin care se ignora însă, cu totul, procesul de hepatită existent în aceste cazuri, ca şi natura infecţioasă a bolii.

## PRIMELE IPOTEZE ASUPRA NATURII INFECŢIOASE A BOLII

Etiologia infecţioasă, deşi sugerată de apariţiile epidemice frecvente ale unor astfel de ictere, a fost mult timp ignorată. Au trecut neobservate şi observaţiile clinicianului rus *Botkin*, care — între anii 1885 şi 1887 — afirma astfel etiologia infecţioasă a icterului cataral : „sîntem de mult timp convinşi că icterul cataral este o boală infecţioasă, întrucît altfel nu ne-am fi putut explica simptomele acute ale acestei boli ca, de exemplu : splenomegalia, leziunile renale şi, în fine, frecvenţa izbucnirii de epidemii ale acestei boli" (2). Tot *Botkin* afirma, încă de atunci, că „atrofia galbenă acută" (considerată la acea dată ca un tablou nozologic separat) nu exprima decît gradul maxim al modificărilor, care se observau în icterul cataral (2). Pentru concepţia sa corectă asupra etiologiei icterului cataral, ca *icter infecţios*, pediatrul *Kissel*, iar apoi toată şcoala medicală rusă,

au acordat hepatitei epidemice denumirea de „boala lui Botkin".

Etiologia infecțioasă a icterului epidemic a fost reluată în diferite moduri. Astfel, în timpul epidemiei de icter din 1916—1918 din Moldova, *Cantacuzino* a incriminat salmonelele, supoziție care nu s-a confirmat însă. Cazurile rare de icter, în care se izolează salmonele, corespund unei salmoneloze sistemice, în general cu salmonele din grupul C (*S. cholerae suis*).

Confuzii frecvente s-au făcut, timp de decenii, între icterul epidemic și *leptospiroza icterică*, cazurile de icter prin hepatită fiind confundate cu *leptospiroza*.

În acest mod se prezenta, pînă acum cîteva decenii, situația cunoștințelor asupra etiologiei icterului cataral și epidemic. Hepatita virală nu primise încă conturarea etiologică și nozologică, așa cum o cunoaștem astăzi.

## PRIMII ANI AI INVESTIGAȚIILOR VIRUSOLOGICE

Fără să aducă dovezi precise, *Coste* și *Troisier* (3) și *Loeper* (4), între 1920 și 1940, au susținut ipoteza unui virus specific, ca agent etiologic al icterului comun, transmisibil pe cale digestivă (3). La aceleași păreri, au ajuns și *Findlay* și colab., în 1931, în cursul unor încercări de a transmite boala la animale și în lipsa izolării unui germen bacterian (5).

În 1941, *Siede* și *Meding*, plecînd de la aceleași presupuneri, au încercat să cultive virusul pe oul embrionat (6), dar rezultatele lor (ca și ale altor autori) nu au fost confirmate. Numai în 1942, *Voegt* a reușit să transmită hepatita la om, folosind un filtrat de lichid de spălătură duodenală (7), ceea ce a constituit prima transmitere reușită a hepatitei epidemice (hepatita de tip A).

Între 1937 și 1946, o serie de observații și experiențe făcute în Anglia și Africa, de *Findlay, Mac Callum, Murgatroyd* și *Bradley* au condus la supoziția existenței unui virus hepatitic, existent în sîngele unor persoane (5). Unele din aceste observații au constat în apariția de icter (cu cazuri mortale) la copii care primiseră ser de adult, pentru profilaxia rujeolică (8). O altă observație, mult mai remarcabilă prin extinderea ei, a constat din apariția de icter la soldații inoculați cu un vaccin împotriva febrei galbene, care conținea — ca excipient — o mică cantitate de ser de adult (aparent normal). *Findlay* și colab. au sugerat atunci că agentul etiologic al acestor ictere, *survenite după inocularea cu vaccin antiamaril*, ar putea fi un virus, existent în sîngele unor persoane aparent sănătoase (9). Această supoziție a fost confirmată prin noi observații epidemiologice făcute de *Fox* și colab. la soldații americani, vaccinați cu un vaccin antiamaril asemănător, printre care s-au produs 28 585 de cazuri de icter. La aceste observații, s-au adăugat și cîteva cazuri de transmiteri reușite de hepatită la voluntari inoculați cu ser de la bolnavii cu icter survenit după vaccinul antiamaril. Toate aceste observații epidemiologice și transmiteri experimentale au condus la demonstrarea existenței în serul unor persoane a unui virus hepatitic, responsabil de ceea ce s-a denumit atunci *hepatită* sau *icter postinoculare*, iar apoi *hepatită prin ser omolog* (ulterior hepatită serică). În 1947, *Mac Callum* (5) a propus ca acest virus să fie denumit virusul B, pentru a fi deosebit de virusul A, agent al hepatitei epidemice.

## TRANSMITEREA LA OM (VOLUNTARI)

Primele încercări de transmitere a materialului infecţios de la om (ser, sînge, filtrat de scaun) la *animale* au dat rezultate negative. Singurele transmiteri reuşite s-au obţinut în aceşti primi ani de încercări *numai la om*. Pînă în 1953, transmiterea experimentală la om însuma peste 1 500 de adulţi voluntari (10), ceea ce a condus precizarea căilor de infecţie. Încă din 1944, *Mac Callum* şi *Bradley* au realizat prima transmitere a bolii pe cale orală cu filtrat de scaun (5). Numeroase alte transmiteri experimentale, efectuate în acest mod, au stabilit — în mod evident — că fecalele constituie sursa principală de infecţie în hepatita epidemică. Alte experienţe au probat posibilitatea transmiterii agentului etiologic şi pe cale parenterală.

Rezultatele transmiterilor experimentale la om, corelate cu observaţiile epidemiologice, au dovedit — în mod neîndoielnic — existenţa a două virusuri, care determină două tipuri de hepatită virală, deosebite etiologic şi imunologic, *hepatita epidemică* (cu virus A) şi *hepatita serică* (cu virus B). Astfel, în 1947 *Mac Callum* (5), stabilea — la nivelul cunoştinţelor de atunci — următoarele criterii deosebitoare între aceste 2 tipuri de hepatită :

— *incubaţia :* 15—40 de zile, în hepatita A ; 60—160 de zile, în hepatita B ;

— *sursa de virus :* fecale şi sînge, pentru hepatita A ; numai sîngele, pentru hepatita B ;

— *calea de transmitere experimentală :* orală şi parenterală pentru hepatita A ; parenterală pentru hepatita B ;

— *imunitatea :* strict omologă pentru fiecare dintre aceste hepatite ;

— *valoarea profilactică a gammaglobulinelor :* eficientă pentru hepatita A ; absentă pentru hepatita B.

## PERIOADA AŞA-ZISELOR „VIRUSURI CANDIDATE"

După 1950 şi pînă recent, numeroşi autori din diferite ţări au izolat, din sîngele sau din conţinutul intestinal al bolnavilor de hepatită, o serie de virusuri, fie prin inoculări la animale de laborator, fie prin culturi pe oul embrionat, fie pe culturi celulare. Nici unul dintre aceste virusuri nu a întrunit criteriile stabilite, pentru a fi autentificat ca agent etiologic al hepatitei virale. Unele dintre virusurile izolate au fost vag calificate drept „candidate" la titlul de agent al hepatitei virale, fiind pierdute ori rămînînd neidentificate ; altele s-au dovedit a fi, prin identificări ulterioare, diverse virusuri cunoscute (adenovirusuri, virusuri ECHO etc.). În 1963, O.M.S. a alcătuit o lungă listă a virusurilor *„candidate"* la titlul de agent al hepatitei virale, dintre care vom cita cîteva : virusul „Motol" izolat la Praga de *Kubelka ;* virusurile izolate de *Ananiev* şi *Subladze* la Moscova (11); virusul izolat de *Rightsel* în 1961 (12) ; alte virusuri izolate de diverşi autori, dar care s-au dovedit a fi înrudite sau identice cu unele serotipuri de adenovirusuri, reovirusuri, virusuri Coxsackie, myxovirusuri.

Într-o analiză critică a acestor cercetări, efectuată de *Nicolau* în 1961 (13), acesta a definit virusurile menţionate, izolate din cazurile de hepatită, drept „virusuri de pasaj" sau „biofite", care circulă în organism, fără a afecta starea de sănătate a omului respectiv şi care deci nu pot fi incriminate în determinarea hepatitei.

## CERCETĂRI VIRUSOLOGICE EFECTUATE ÎN ȚARA NOASTRĂ

La Institutul de virusologie din București, s-au făcut numeroase încercări de izolare a virusurilor hepatitice din ser, urină și fecale de la bolnavi. *Nicolau* și *Cajal* și colab. au izolat, între 1950 și 1953, de la bolnavii de hepatită, *un virus cu proprietăți hemaglutinante*, denumit și agent al hepatitei virale „sclerogene" (14), dar care apoi, după 1955, nu a mai putut fi decelat. În același institut, *Mitroi* și colab. au izolat ulterior de la bolnavii de hepatită, folosind culturi celulare, alte tipuri de virusuri, rămase neidentificate. Încercări mai recente de a izola virusul hepatitei B, prin culturi celulare sau inoculări la diferite animale, nu au dat rezultate (15).

Numeroase experiențe de izolare a virusurilor hepatitice prin culturi celulare și inoculări la animale a efectuat la Tg. Mureș, începînd din 1960, *I. Laszlo* (16, 17, 18, 19, 20, 21). Autorul a reușit să izoleze, din fecalele bolnavilor de hepatită, prin culturi pe oul embrionat și în culturi celulare Detroit V. A. (16, 17), tulpini de virusuri pe care le-a considerat ca agenți etiologici ai hepatitei epidemice. Cu virusurile izolate, autorul a produs o boală experimentală la hamster. Astfel, toate tulpinile izolate (R 208, 286), între 1961 și 1971, au fost patogene pentru hamsteri (21). În ultimele sale cercetări, *Laszlo* a ajuns la părerea că în modificarea virusurilor hepatitice izolate, un rol particular, de „ajutor" („helper") îl dețin adenovirusurile, în prezența cărora virusurile hepatitice se multiplică mai intens și provoacă alterări citopatice mai puternice (19). În mod concret, autorul conchide că : „reproducerea cea mai fidelă a hepatitei la hamsteri a putut fi realizată prin infectarea animalelor cu tulpini obținute prin cultivarea simultană a virusurilor hepatitice cu adenovirusuri, fapt care denotă *caracterul helper al adenovirusurilor și natura defectivă a virusurilor hepatitei umane*" (21).

*Concepția pluralității virusurilor hepatitice (Nicolau și Cajal).* O problemă pusă de școala de virusologie din țara noastră a fost aceea a existenței mai multor agenți etiologici ai hepatitei virale. În acest sens, *Nicolau* și colab. au emis concepția de *„pluralitate a hepatitelor inframicrobiene"*, prin care se admite existența mai multor virusuri hepatitice (ori tipuri de virus), care pot produce mai multe hepatite virale (14, 22). După *Nicolau*, astfel de fenomene trebuie înțelese în cadrul variabilității spontane a virusurilor, numeroase exemple de variabilitate naturală putînd fi citate din lumea virusurilor : pluralitatea agentului etiologic în febra aftoasă (tip A, C, O), în gripă (mai multe tipuri și serotipuri ale virusului gripal) etc. În cazul hepatitei, pe lîngă cele două tipuri de virus A și B ale hepatitei virale — unanim recunoscute — *Nicolau* și *Cajal* admit că există *un grup ori familie de virusuri hepatitice*, care ca tipuri ori variante, se pot succede de-a lungul anilor ca agenți etiologici ai bolii, determinînd forme de epidemii de hepatită, cu aspecte clinice și histopatologice diferite. În sprijinul acestei concepții, *Nicolau* și *Cajal* citează apariția unor epidemii de hepatită de gravitate deosebită, precum și de hepatite cu aspect histopatologic diferit. Un astfel de exemplu îl constituie, după acești autori, apariția între 1950 și 1955 a unei hepatite, caracterizată printr-o proliferare abundentă a țesutului conjunctiv, pe care au denumit-o *„hepatita sclerogenă"*, dar care ulterior nu s-a mai observat (13). Concepția lui *Nicolau* și *Cajal* asupra realizării unui proces natural de variabilitate a virusului hepatitic, cu

apariţia mai multor tipuri de virus necesită a fi urmărită în viitor, ca o problemă deschisă.

Dealtfel, ultimele cercetări, datorate unor autori din mai multe ţări, tind să confirme concepţia şi prioritatea autorilor români, privind „pluralitatea hepatitelor epidemice" prin noi probe, care pledează pentru existenţa unui alt tip de hepatită virală, pentru care se propune denumirea de „C" sau „non A, non B" (23, 24), sau probabil, chiar mai multor tipuri de hepatită virală.

## CONCEPŢIA ETIOLOGICĂ ACTUALĂ ASUPRA HEPATITEI VIRALE

În stadiul actual al cercetărilor, privind etiologia hepatitei virale (ca termen generic), dispunem de două feluri de date : a) *o serie de date sigure, bine dovedite ;* b) *un alt grup de date ipotetice, probabilităţi şi necunoscute.*

a) *Date sigure privind agenţii etiologici ai hepatitei virale.*

Datele precise, de care dispunem astăzi asupra etiologiei hepatitei virale, provin din rezultatele experimentărilor făcute pe om (transmiterea bolii la adulţii voluntari şi la copii defectivi mintali), din observaţiile rezultate din transmiterile accidentale la om (hepatita posttransfuzională), din transmiterile reuşite la animale (primate), precum şi din tehnicile variate de punere în evidenţă a virusurilor respective sau a antigenelor lor, ca şi a anticorpilor specifici respectivi.

Datele provenite din aceste surse au condus la precizarea a două virusuri, distincte imunologic, care produc două tipuri ale hepatitei virale :

*Virusul A* este agentul *hepatitei virale de tip A* (fosta hepatită epidemică) fiind identic cu tulpina MS-1, izolată de *Krugman* şi colab., în experienţele de transmitere umană de la şcoala din Willowbrook (25, 26). Cunoştinţele actuale de care dispunem asupra acestui virus, sînt prezentate în cap. 5.

*Virusul B* este agentul *hepatitei virale de tip B* (fosta hepatită serică, hepatita de incubaţie lungă), fiind identic cu tulpina MS-2 din experimentările făcute de *Krugman* la şcoala din Willowbrook (25, 26). Cunoştinţele actuale asupra acestui virus sînt foarte bogate (vezi cap. 6). În cadrul acestei hepatite, s-au pus în evidenţă 3 sisteme de antigene specifice, care ţin de virusul hepatitic B :

— *antigenul de suprafaţă al virusului denumit* $HB_s$ (fost antigenul Australia), faţă de care se formează anticorpii specifici (anticorpii anti-$HB_s$) ;

— *antigenul de profunzime al virusului* (antigenul „central", capsidic sau „core") denumit *antigenul* $HB_c$, faţă de care formează de asemenea, anticorpi specifici (anticorpi anti-$HB_c$) ;

— în cadrul hepatitei de tip B (cu antigen $HB_s$ prezent), s-a mai pus în evidenţă, din 1972, antigenul „e", faţă de care se formează anticorpii specifici anti-„e" (27). Semnificaţia acestui nou sistem antigen-anticorp va fi prezentată tot în cap. 6.

Diferenţierea imunologică dintre cele două tipuri de hepatită virală A şi B a rezultat şi din studiul efectului profilactic al gammaglobulinelor standard, care protejează numai faţă de hepatita epidemică (tip A), în timp ce faţă de hepatita B efectul profilactic este absent sau de valoare limitată, în timp ce imunoglobulinele specifice anti-B s-au arătat eficiente (vezi cap. *31*).

*Experienţele de la Willowbrook.* Un progres important în elucidarea etiologiei hepatitei virale l-au adus

experienţele făcute la şcoala de copii întîrziaţi mintal de la Willowbrook (S.U.A.) de către *Krugman* şi colab., între 1956 şi 1970 (25, 26). Din transmiterile umane realizate experimental pe mai multe sute de copii (după consimţămîntul părinţilor şi aprobarea dată de un comitet deontologic special), precum şi din studiul a 25 000 de specimene de ser, recoltate timp de 14 ani de la peste 700 de pacienţi, autorii au ajuns la următoarele concluzii :

— *Există 2 tipuri de hepatită virală, distincte clinic, epidemiologic şi imunologic* (25) : una produsă de virusul MS-1 şi corespunzînd hepatitei virale de tip A, iar alta produsă de virusul MS-2, corespunzînd hepatitei de tip B.

— După descoperirea antigenului Au, autorii au reluat experienţele şi, în 1970 (26) au comunicat că acest antigen apare asociat constant cu hepatita de tip B (hepatita serică, hepatita de tip MS-2, hepatita cu incubaţie lungă), fiind prezent la 39 din 40 pacienţi cu acest tip de hepatită (97%) şi absent în toate cele 40 de cazuri de hepatită A (MS-1).

— Din experienţele făcute pe om, a mai rezultat că antigenemia cu antigen Au este trecătoare la 65% din pacienţi, dar este persistentă între 4 luni şi 13 ani la 35% dintre copiii cu această hepatită.

— Durata medie de incubaţie pentru hepatita A (MS-1) a fost asemănătoare (32—35 de zile) atît în cazul infecţiei pe cale orală, cît şi în cazul celei parenterale. Pentru hepatita de tip B (MS-2), incubaţia a fost de 65 de zile, după inocularea parenterală, şi de 98 de zile, după infecţia pe cale orală.

— Autorii au mai demonstrat că imunoglobulina standard neutralizează virusul A (MS-1), prevenind ori modificînd hepatita de tip A, însă nu şi virusul B (MS-2), ceea ce indică ineficienţa gammaglobulinei normale în prevenirea hepatitei cu virus B.

b) *Date ipotetice, probabilităţi şi necunoscute.*

*Un nou tip de virus hepatitic.* În afară de cele 2 virusuri hepatitice A şi B, mult studiate şi din ce în ce mai bine cunoscute, cercetările ultimilor ani lasă să se întrevadă că mai există cel puţin *încă un tip de virus hepatitic* (virusul „C") sau mai multe tipuri — aşa cum a rezultat, îndeosebi din studiul etiologiei hepatitelor posttransfuzionale. Cercetate cu teste specifice sensibile, pentru virusul A şi B, precum şi pentru alte virusuri hepatotrope cunoscute, o importantă proporţie (70—80%) din hepatitele virale posttransfuzionale rămîn de etiologie necunoscută (28, 29, 30). De asemenea, o parte din hepatitele virale de transmitere uzuală, cercetate cu aceleaşi teste specifice, au rămas de etiologie neprecizată (23, 24).

Experienţa anilor care urmează va clarifica, desigur, şi acest domeniu, al unei hepatite de tip „C", sau chiar a mai multor hepatite virale, denumite — deocamdată — *hepatite „non-A, non-B"*.

*Virusul hepatitic : un virus defectiv, un viroid ?* Se discută asupra existenţei unor agenţi infecţioşi subvirali denumiţi şi *viroizi*, printre care se situează unele virusuri mici ale plantelor, precum şi virusul hepatitic. Existenţa unor astfel de agenţi, cu posibilităţi de replicare, dar mult mai simpli decît virusurile convenţionale, apare admisibilă pentru unii autori (*Diener*, 1972 ; *Zuckerman*, 1973) (31). Astfel de agenţi s-ar caracteriza prin : absenţa de virioni tipici, prezenţa de ARN, care necesită pentru replicare unele enzime biosintetice, existente deja în organismul-gazdă şi o rezistenţă deosebită la căldură. Am amintit că *Laszlo* (20, 21) caracterizează, de ase-

menea, virusurile hepatitice ca „*virusuri defective*", capabile să se multiplice *in vitro* numai în prezența unor alte virusuri (adenovirusuri, de exemplu).

Apare semnificativ și experimentul raportat de *Batnavala* și *Payne* (32), care au produs modificări necrotice pe frunzele de tutun cu ser recoltat de la pacienții de hepatită cu antigen B. Aceste modificări nu s-au mai produs după testul de neutralizare cu ser de convalescent (conținînd anticorpi) de la convalescenții de hepatită B. Rezultate similare au obținut și la noi în țară *Eșanu* și *Babeș* (33).

Deși transmiterea virusului hepatitic la plante nu s-a probat în acest mod, calea deschisă pentru cercetări apare interesantă. Este de amintit, cu această ocazie, că în țara noastră, la Tg. Mureș, *Vendegh* a făcut primele experiențe de transmitere a unor virusuri umane la plante între 1950 și 1960.

## BIBLIOGRAFIE


1. **Gavrilă I.** și colab. — Cîteva probleme de clinică a hepatitei epidemice, Viața med., 1956, 3, 45.
2. **Köppich Fr.** — Hepatita epidemică, Ed. de Stat, București, 1958.
3. **Costa S., Troisier J.** — Deux épidemies d'ictère commun. La contagion et les sémeurs de virus ictérique, Ann. méd., 1942, 16, 3, 130.
4. **Loeper M.** — Les hépatites, Masson et Cie, Paris, 1937.
5. **MacCallum F. O.** — Early studies of viral hepatitis, Brit. med. Bull., 1972, 28, 105.
6. **Siede W.** — Virus hepatitis and Folgezustande, Georg Thieme, Leipzig, 1958.
7. **Voegt H.** — Zur Aetiologie der Hepatitis epidemica, Munch. med. Wschr., 1942, 84, 76.
8. **Propert A.** — Hepatitis after prophylactic serum, Brit. med. J., 1938, 2, 677.
9. **Findlay G.** și colab. — Hepatitis after yellow fever inoculation. Relation to infective hepatitis, Lancet, 1944, II, 301, 365.
10. **Stokes J.** — Viral hepatitis, Amer. J. med. Sci., 1953, aprilie, 344.
11. **Ananiev V. A., Subladze A. K.** — (Izolarea tulpinilor de virus în hepatita epidemică), Vop. Virus., 1961, 5, 538.
12. **Rightsel W.** — Status report on tissue-culture cultivated hepatitis virus, J. Amer. med. Ass., 1961, 177, 671.
13. **Nicolau Șt.** — Hepatita epidemică inframicrobiană; virusul bolii, Med. interna, 1961, 5, 667.
14. **Nicolau Șt.** și colab. — Hepatita epidemică. sau hepatite epidemice ? Bull. Acad. R.P.R., Ser. Științ. med., 1950, II, 9.
15. *** — Research on viral hepatitis (raport), The Șt. Nicolau Institute of Virology, București, 1975, 3.
16. **László I.** și colab. — Cercetări experimentale în hepatita epidemică, Rev. med. (Tg. Mureș), 1961, 2, 171.
17. **László I.** și colab. — Experimente pentru izolarea virusului hepatitei epidemice, Rev. med. (Tg. Mureș), 1962, 1, 47.
18. **László I.** — Studiul proprietăților morfologice, biologice și serologice ale virusurilor izolate din cazuri de hepatită epidemică, Teză de doctorat, I.M.F. București, 1966.
19. **László I.** — Etiologic investigations in epidemic hepatitis, Rev. Roum. Inframicrobiol., 1969, 6, 263.
20. **László I.** și colab. — Studii comparative între antigenul Au și virusurile izolate de noi din hepatite, Rev. med. (Tg. Mureș), 1970, 3—4, 337.
21. **László I.** și colab. — Hepatita virală experimentală la hamsteri, Rev. med. (Tg. Mureș), 1972, 3, 298.
22. **Nicolau Șt.** și colab. — Interpretarea pluralității hepatitelor epidemice inframicrobiene, în lumina variabilității spontane a virusurilor, Stud. Cercet. Inframicrobiol., 1955, 3—4, 325.
23. **Mosley J.** — Hepatitis types B and non-B, J. Amer. med. Ass., 1975, 233, 967.
24. **Villarejos V.** și colab. — Evidence for viral hepatitis other than type A or type B, New Engl. J. Med., 1975, 293, 1350.
25. **Krugman S., Giles J., Hammond J.** — Infectious hepatitis: evidence of two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection, J. Amer. med. Ass., 1967, 200, 365.
26. **Krugman S., Giles J.** — Viral hepatitis new light on an old disease,

J. Amer. med. Ass., 1970, 212, 1 019.
27. **Magnius L., Espmark A.** — New specificities in Au antigen-positive sera, distinct from the la Bouvier determinants, J. Immunol., 1972, 109, 1 017.
28. **Prince A.** și colab. — Long incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis B virus, Lancet, 1974, II, 241.
29. **Feinstone S.** și colab. — Transfusion — assoc. hepatitis not due to viral hepatitis type A or B, New Engl. J. Med., 1975, 292, 767.
30. **Alter H.** și colab. — Clinical and serological analysis of transfusion assoc. hepatitis, Lancet, 1975, II, 838.
31. **Zuckerman A.** — Is hepatitis caused by viroids ? Lancet, 1973, I, 1 486.
32. **Batnavala S., Payne C.** — Effects on plants of sera from patients with HBAg assoc. hepatitis, Lancet, 1973, I, 1 359.
33. **Eșanu V., Babeș V.** — The effect of HBAg on Nicotiana sylvestris plants, Research on viral hepatitis, The Șt. Nicolau Institute of Virology (raport), 1975, București.

# VIRUSUL HEPATITEI VIRALE A

Pînă în ultimii ani, cunoştinţele noastre asupra virusului hepatitei A s-au bazat numai pe inoculările la voluntari şi inoculările făcute de *Krugman* şi colab. la şcoala din Willowbrook, iar din 1965 pe transmiterile reuşite la maimuţele tamarine („marmoset“, genul Saguinus). Începînd din 1973, cunoştinţele care au condus la identificarea virusului hepatitei A au progresat considerabil, prin vizualizarea constantă a unei particule de 27 nm în scaunul bolnavilor de hepatită A, *inoculările reuşite cu acest material la subprimate şi studiile de imunomicroscopie electronică,* care au permis *identificarea agentului specific al hepatitei A.* Cu acest antigen, s-a realizat o serie de teste serologice specifice ca : *reacţia de fixare a complementului* (RFC), *testul de imunoaderenţă* (IA) şi *testul de seroneutralizare.* Prin aceste reacţii, diagnosticul specific al hepatitei A a devenit astăzi realizabil, iar cercetările în etiologia hepatitei A progresează în mod accelerat.

Totuşi, pînă în prezent, nu s-a obţinut nici o tehnică de cultură *in vitro* a virusului hepatitei A. Tehnicile disponibile astăzi pentru identificarea particulelor de virus au constat din inoculările reuşite la maimuţele tamarine, coroborate cu tehnicile de imunomicroscopie electronică, testul de imunoaderenţă şi alte teste serologice specifice.

## ASPECTE MORFOLOGICE : VIZUALIZAREA ŞI IDENTIFICAREA PARTICULELOR VIRALE

În 1973, *Feinstone* şi colab. (1), prin imunomicroscopie electronică, au descris o particulă cubică de 27 nm *(virus like),* care a fost constatată constant în extracte din fecalele bolnavilor cu hepatită A, în faza acută. Această particulă a fost identificată ca *antigenul hepatitei A,* prin decelarea de anticorpi specifici, faţă de acest antigen, în serul convalescenţilor de hepatită A. Existenţa acestui antigen specific a fost confirmată şi de alţi cercetători în 1974 : *Zuckerman* şi colab. (2), *Maynard* şi colab. (3), *Locarnini* şi colab. (4), *Purcell* şi colab., în 1975 (5). Anticorpii specifici faţă de acest antigen au fost puşi în evidenţă la maimuţele tamarine („marmoset“, „ouistiti“), inoculate cu virusul hepatitic A.

Mai recent, *Hilleman* şi colab. au confirmat, de asemenea, prezenţa

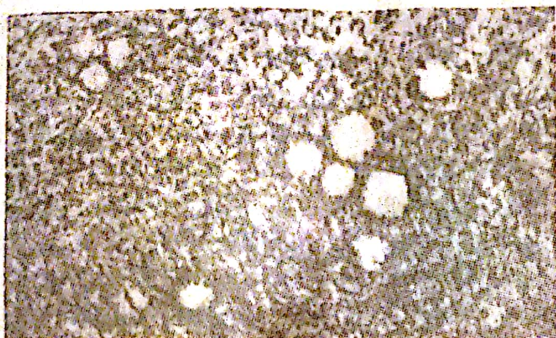


*Fig. 3.* — *Virusul A al hepatitei.* Particule virale de 27 nm văzute în sînge (desen după *O. Zanen-Lim, Lancet,* 1976, *I, 18).*

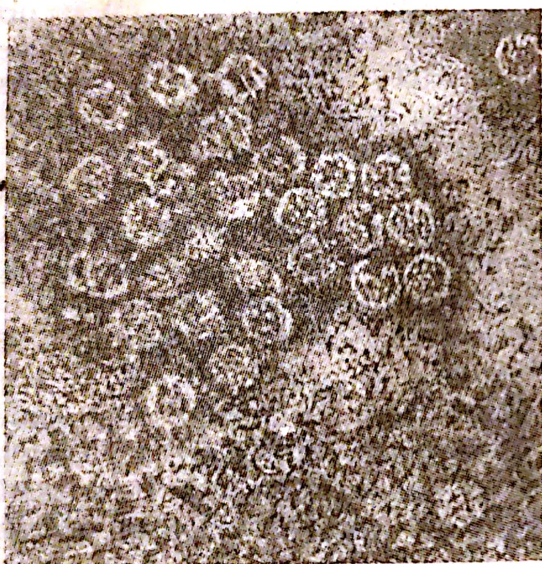


*Fig. 4.* — *Virusul A al hepatitei* văzut în scaun (desen după *A. J. Zuckerman* și colab., *Brit. Med. J.,* 1974, 1, 453).

particulelor de 27 nm, similare cu antigenul hepatitei A, în serul și în ficatul maimuțelor tamarine infectate, iar cu antigen din ficatul acestora, au realizat noi tehnici (reacția de fixare a complementului și imunoaderența), pentru caracterizarea virusului A (5). Folosind o tehnică nouă pentru concentrarea materialului antigenic în ser, *Zanen-Lim* (23) a pus în evidență în serul bolnavilor de hepatită A, particule virale de 22—27 nm (fig. 3), care nu puteau fi evidențiate în convalescență.

*Morfologia antigenului A.* Acest antigen apare sub forma unor particule de 27 nanometri, cu 2 variante de capside „pline“ și „goale“. Vizualizate prin tehnica imunoelectromicroscopică, suprafața acestor particule, acoperită de anticorpi, pare a avea o simetrie cubică (5). Prin aspectul morfologic, particula virală se aseamănă cu virusul ARN de tipul picornavirusurilor ; după *Hilleman,* virusul A se înrudește cu familia enterovirusurilor.

Aceste particule, dovedite prin teste serologice specifice ca aparținînd virusului A, trebuie deosebite de *alte particule virale descrise de alți autori în hepatita A,* ca : antigenul fecal descris de *Ferris* (6), cel descris de *Paver* și colab. (7) și cel descris de *Del Prete* și colab. (antigenul „Milan“) (8), care s-au dovedit că nu au nici o relație specifică cu virusul hepatitei A. Așa cum au demonstrat *Deinhardt* (1972) și *Doniach* (1972), antigenul Milan reprezintă, în realitate, o lipoproteină anormală, care poate să apară în cursul unor leziuni hepatice diverse. Antigenul fecal descoperit de *Ferris* este un antigen particular, de mărimi variate și cu o semnificație etiologică nelămurită.

Particulele, izolate de *Feinstone* din scaunul bolnavilor de hepatită A și confirmate și de alți autori, au fost evidențiate în omogenatele de ficat, obținute de la maimuțele (marmoset și cimpanzei) infectate cu virus A, precum și în bila cimpanzeilor infectați. Ele sînt agregate specific de serul de convalescent de hepatita A, ca și de serul maimuțelor convalescente de hepatita experimentală.

Pentru confirmarea specificității acestor particule pentru hepatita A, *Purcell* și colab. (5) au controlat apariția de anticorpi specifici în seruri codificate și randomizate, provenite din cazuri de hepatită A și B. Anticorpii specifici pentru aceste parti-

cule au fost detectați numai în cazuri de hepatită A (dovedită experimental și epidemiologic) și niciodată în cazuri de hepatită B. De asemenea, anticorpii pentru virusul A nu au fost evidențiați în hepatita posttransfuzională, ceea ce sugerează că virusul A nu este o cauză frecventă a acestor hepatite (5). Un răspuns serologic pozitiv față de acest antigen a fost constatat la toți bolnavii considerați, pe variate criterii, ca suferind de hepatită A.

*În concluzie*, există în prezent numeroase dovezi, prin teste specifice, că poate fi evidențiat un antigen, care corespunde virusului hepatic A. Deși necultivat, acest virus se transmite la 2 specii de maimuțe, la care acest antigen se poate evidenția în ficat și în scaun, determinînd dezvoltarea de anticorpi specifici.

## INOCULĂRI LA ANIMALE

Mult timp, încercările de transmitere experimentală a hepatitei A la variate animale au rămas nereușite. După 1965, *Deinhardt* și colab. (9, 10) reușesc să transmită cu succes hepatita de tip A, la o specie de maimuțe mici, originare din America de Sud, și denumite în engleză *marmoset*, în franceză *ouistitis*, iar științific *Saguinus (S. mystax, S. fuscicollis, S. oediqus)*. Aceste cercetări au fost confirmate și de alți autori (11, 12). Inoculările au fost făcute parenteral sau pe cale orală cu ser, plasmă și suspensii de fecale, provenind de la bolnavi de hepatita A (9). La toate animalele inoculate, s-a detectat antigenul hepatitei A, sub formă de particule cubice de 27 nm. Incubația, în infectarea pe cale orală a maimuțelor, a fost de 28—63 de zile, pentru tulpina MS-1 de virus hepatitic A. Maimuțele infectate cu acest virus au dezvoltat anticorpi față de particulele fecale descrise de *Feinstone* (1) și față de antigenul CR-326 descris de *Hilleman* și colab. (13), pe care autorii îl consideră virusul hepatitei A și cu caracterele unui enterovirus.

La aproape toate maimuțele marmoset, inoculate parenteral cu tulpina MS-1, antigenul fecal al hepatitei A a apărut în fecale, odată cu creșterea enzimelor serice și a persistat atîta timp cît acestea s-au menținut ridicate (9). În infectarea pe cale orală, antigenul apare mai repede în scaun (4—10 zile de la infecție). *Maynard* și colab. (15) au obținut boala la maimuțele marmoset (S. mystax) inoculate cu tulpina MS-1 *(Krugman)*, provocînd hepatita clinic, biochimic și histologic, după o incubație de 25—26 de zile. În scaunul maimuțelor, au apărut particule virale de 27 nm, iar în ser anticorpi specifici față de acestea. Autorii au obținut mai multe subpasaje la marmoset.

*Tulpinile de virus A, MS-1 (Krugman) și CR-326 (Hilleman) apar identice și sînt neutralizate de serurile umane provenite de la convalescenții de hepatita A.*

În experiențele efectuate, a fost izolată și o altă tulpină denumită *„agentul GB“*, care nu determină reacții serologice încrucișate cu tulpinile MS-1 ori CR-326. După *Deinhardt (9)*, natura acestui virus hepatitic rămîne de stabilit, dar ar putea fi agentul acelei hepatite posttransfuzionale, denumite „non-A și non-B“ și pentru care *Prince* (14) a propus termenul de hepatita C. Tulpina GB a fost izolată de la un bolnav, la care s-au exclus toate criteriile plauzibile de hepatită A.

*Deinhardt* a mai făcut observația interesantă că unele animale, care au dezvoltat imunitate după transmiterea hepatitei A, la o reinoculare cu același virus au reacționat cu un răspuns hiperergic, cu necroză hepa-

tică, ceea ce ridică probleme în legătură cu aplicarea vaccinărilor (9).

*Inoculări la cimpanzei.* Folosind tehnica de imunomicroscopie electronică (*Maynard* și colab., 15, 16) au reușit transmiterea hepatitei A nu numai la maimuțe *marmoset*, dar și la *cimpanzei*. Acești cimpanzei după inoculare cu filtrat de scaun, conținînd particulele virale de 27 nm, au dezvoltat o hepatită experimentală clinic, biochimic și histologic, cu excretare de particule virale în scaun.

Inoculări pozitive la cimpanzei, cu un inocul conținînd particule virale de 27 nm, izolate de la bolnavii cu hepatita A au fost realizate și de *Bradley* și colab. (22) ; aceștia au obținut un antigen specific, pe care l-au denumit „Phoenix".

Aceste inoculări experimentale, care au dovedit — în mod constant — că și cimpanzeul poate fi considerat „un animal model" pentru transmiterea hepatitei A, au fost confirmate mai recent și de *Dienstag* și colab. (24). Cimpanzeii inoculați cu filtrat de antigen hepatitic A au făcut boala dovedită biochimic, histologic și clinic după o incubație de 30 de zile. Particulele de antigen ale hepatitei A (27 nm), care au fost detectate în scaunul animalelor prin imunoelectronomicroscopie, au fost similare cu acelea evidențiate în boala umană ; în convalescență, au apărut anticorpi specifici. Autorii consideră că particulele virale de 27 nm pot fi considerate ca agentul etiologic al hepatitei A.

## TESTE SEROLOGICE SPECIFICE

Transmiterile reușite ale virusului A la maimuțe (marmoset și cimpanzei), fie cu tulpina MS-1 (*Krugman*), fie cu particule *Feinstone*, fie cu tulpina CR-326 (*Hilleman*) — care s-au dovedit toate identice serologic și corespunzătoare virusului A al hepatitei — au permis obținerea unui antigen specific și a unor teste serologice specifice, pentru diagnosticul infecției cu virus hepatitic A și anume : *testul de seroneutralizare specifică, reacția de fixare a complementului, testul de immunoaderență.*

Sursa de antigen folosită de *Hilleman* (17), pentru aceste teste, au fost extractele de ficat de maimuțe marmoset infectate cu tulpina CR-326. Toate aceste teste s-au dovedit specifice pentru hepatita de tip A. Niciodată aceste teste nu au fost pozitive la bolnavii cu hepatită de tip B. Anticorpii specifici respectivi apar după debutul bolii și pot persista ani de zile. Așa cum a arătat *Krugman*, titruri înalte ale reacției de fixare a complementului și ale testului de imunoaderență au persistat 5—10 ani la foștii bolnavi de hepatită.

Testele serologice, utilizate în studii epidemiologice, au arătat o mare prevalență la copii a hepatitei A în Costa Rica și o incidență mai scăzută a acestei hepatite la populația adultă din S.U.A. (17). Testele serologice menționate pot servi pentru evaluarea conținutului în anticorpi specifici anti-A, în gammaglobulinele în uz.

## ÎNCERCĂRI DE CULTIVARE A VIRUSULUI HEPATITIC A

Numeroase încercări de cultivare a virusului în variate culturi celulare și tisulare, de origini diferite, nu au reușit. Ele au fost sumarizate de *Zuckerman* într-o lucrare recentă (18). Se apreciază că studiile, care au folosit în trecut celule Detroit-6, au dat rezultate controversate și neconfirmate ulterior ; astfel, au fost primele rezultate ale unor izolări de vi-

Tabelul III

**Caracteristicile biofizice şi biochimice ale virusului hepatitei A**

| Factori de studiu | Comportare |
|---|---|
| Densitate în CsCl (clorură de cesiu) | 1,32–1,34 g/ml |
| Dimensiuni (apreciate prin filtrare) | 25 — 50 nm |
| Acţiunea temperaturii : | |
| 56°, 30 de minute | Rezistent |
| 60°, 60 de minute | Rezistent |
| 100° | Inactivat în 5 minute |
| Raze ultraviolete | Inactivat |
| Eter 20%, 18 ore, la 4° | Rezistent |
| Acid pH 3 | Rezistent |
| Formalin 1/4 000, 3 zile la 37° | Inactivat |
| Clorinarea uzuală a apei | Rezistent |
| Imunoglobulina normală (standard) | Neutralizat |
| Ser de convalescent de hepatită A | Neutralizat |
| Ser de convalescent de hepatită MS-1 | Neutralizat |

rusuri datorate lui *Rightsel* şi colab., care au izolat virusul AR-17 pe culturi de celule Detroit-6.

Între 1957 şi 1965, *László* (din Tg. Mureş) a izolat 19 tipuri de virusuri din cazurile de hepatită epidemică (19), folosind mai ales linia celulară Detroit-6/VA. El a constatat efecte citopatice. Unele din tulpini au fost izolate de la bolnavii de hepatită epidemică, iar altele de la cei cu hepatită serică, şi au rezistat la 60° după 30 de minute, precum şi la eter. Ulterior, *László* consideră virusul hepatitic ca un virus „defectiv“, care creşte în culturi numai în prezenţa unui alt virus (helper), de obicei un adenovirus (19).

*Boggs* şi colab. (20) au obţinut modificări citopatice inoculînd serul bolnavilor cu hepatită MS-1, pe o linie clonată de celule Detroit-6. Agentul izolat a fost însă identificat de *Melnick* ca virusul RV-13 al şobolanului.

*În concluzie*, pînă în prezent, toate încercările de multiplicare a virusului A în culturi celulare sau tisulare au rămas infructuoase.

## PROPRIETĂŢI BIOFIZICE ŞI BIOCHIMICE ALE VIRUSULUI HEPATITIC A

Cercetările lui *Hilleman* şi colab. (17) şi ale lui *Provost* şi colab. (21), *Bradley* şi colab. (22) tind să probeze că atributele acestui virus sînt similare cu acelea ale unui *virion din familia enterovirusurilor* şi că are înrudiri cu virusul hepatitei B. Particulele virale, de circa 27 nm, nu sînt localizate exclusiv în citoplasmă, ceea ce sugerează că virusul A este de tip ARN.

Virusul A purificat a arătat pentru tulpinile MS-1 şi CR-326 caracteristici biofizice şi biochimice similare, prezentate în tabelul III.

Tulpina GB prezintă caracteristici deosebite şi — ceea ce este important din punct de vedere imunologic — este total diferită (nu este neutralizată de anticorpi anti-A), adăugînd astfel noi probe pentru acordarea unui rol etiologic al acestei tulpini pentru o altă hepatită virală (ipotetic denumită „C“).

## BIBLIOGRAFIE


1. **Feinstone S. M.** şi colab. — Hepatitis A: detection by imune electromicroscopy of a virus-like antigen assoc. with acute disease, Science, 1973, 182, 1 026.
2. **Zuckerman A.** şi colab. — Hepatitis A virus-like particles, Brit. med. J., 1974, I, 453.
3. **Maynard J. E.** şi colab. — Virus-like particles in hepatitis A, Lancet, 1974, II, 1 207.
4. **Locarnini A. S.** şi colab. — Pitfalls in hepatitis A? Lancet, 1974, II, 1 007.
5. **Purcell R.** şi colab. — Relationship of hepatitis A antigen to viral hepatitis, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 61.
6. **Ferris A.** şi colab. — Focal antigen in viral hepatitis, Lancet, 1970, II, 243.
7. **Paver K.** şi colab. — A small virus human feces, Lancet, 1973, I. 237.
8. **Del Prete** şi colab. — Detection of a new antigen in three epidemics of short-incubation hepatitis, Lancet, 1970, II. 579.
9. **Deinhardt F.** şi colab. — Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys, J. exp. Med., 1967, 125, 673.
10. **Deinhardt F.** şi colab. — Hepatitis in marmoset, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 73.
11. **Parks P., Melnick L.** — Attempted isolation of hepatitis viruses in marmosets, J. infect. dis., 1969, 120, 548.
12. **Holmes W.** şi colab. — Transmission of human hepatitis to marmosets, J. infect. Dis., 1971, 124, 520.
13. **Hilleman R.** şi colab. — Characterization of CR-326 human hepatitis A virus, a probable enterovirus, Symposium on viral hepatitis, Milano, decembrie 1974.
14. **Prince A. M.** şi colab. — Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus, Lancet, 1974, II, 241.
15. **Maynard J.** şi colab. — Review of infectivity studies in nonhuman primates with virus-like particles assoc. with MS-1 hepatitis, Amer. J. med. Sci., 1975, 270. 31.
16. **Maynard J.** şi colab. — Preliminary studies of hepatitis A in chimpanzees, J. infect. Dis., 1975, 131, 194.
17. **Hilleman M.** şi colab. — Developement and utilization of CF and immune aderence tests for human hepatitis A virus and antibody, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 94.
18. **Zuckerman A.** — Laboratory investigation into the aethiology of human viral hepatitis, Brit. med. Bull., 1972, 28, 134.
19. **László I.** — Etiologic investigations in epidemic hepatitis, Rev. Roum. Inframicrobiol., 1969, 6. 263.
20. **Boggs J.** şi colab. — Viral hepatitis. Clinical and tissue culture studies, J. Amer. med. Ass., 1970, 214, 1 041.
21. **Provost Ph.** şi colab. — Biophysical and biochemical properties of CR-326 human hepatitis virus, Amer. J. med. Sci., 1975, 70, 87.
22. **Bradley D.** şi colab. — CsCl Banding of Hepatitis-A assoc. virus like particles, J. infect. Dis., 1975. 131. 304.
23. **Zanen-Lim O.** — Virus-like perticles demonstraded by freeze squeeze technique in acute-phase serum of patients with HBAg negative hepatitis. Lancet, 1976, I, 18.
24. **Dienstag J.** şi colab. — Experimental infection of chimpanzees with hepatitis A virus, J. infect. Dis., 1975, 132, 532.

6

# VIRUSUL HEPATITEI VIRALE B

Datele de care dispunem astăzi asupra virusului hepatitei B sînt mult mai numeroase, în comparație cu virusul A, îndeosebi de la descoperirea, întîmplătoare, a antigenului „Australia“ (în 1965). Această descoperire a condus apoi la identificarea antigenului Australia (Au), ca un „marker“ specific al virusului hepatitei B, iar ulterior — prin numeroase cercetări — la cunoașterea aprofundată a structurii și a ultrastructurii virusului B, considerat astăzi a fi reprezentat (probabil integral) de particula virală descrisă de *Dane* în 1970 (1).

În prezent, există numeroase probe pentru a considera particula Dane, de 42 nm (nanometri) ca fiind virusul hepatitei B. Această particulă cuprinde o componentă internă *(core)*, care constituie nucleocapsida, și un înveliș extern de proteină, care reprezintă antigenul Australia sau antigenul de suprafață ($HB_s$) (2). Serurile provenite de la bolnavii cu hepatită B (tulpina MS-2 a virusului B, identificată de *Krugman* în experiențele umane de la Willowbrook) prezintă, la examenul electronooptic, toate aspectele morfologice ale virusului : particula Dane de 42 nm, cu dublu contur, și forme mici sferice de 18—22 nm și forme tubulare, reprezentînd formele circulante ale antigenului de suprafață (antigenul Au sau $HB_s$) (3).

Natura virală a particulei Dane este sugerată și indirect ; astfel, în preparatele din serul bolnavilor de hepatită B, purificate și concentrate în particule Dane, s-a evidențiat ADN-polimeraza, o enzimă indicator al sintezei acidului dezoxiribonucleic (ADN), care se găsește în componenta centrală a particulei Dane. După *Hirschman,* ADN-polimeraza ar facilita integrarea ADN viral în genomul celulei hepatice (4).

Activitatea acestei enzime corespunde multiplicării maximale a virusului B, în legătură cu prezența de mari cantități de particule Dane în ser. Acest lucru sugerează că titrarea ADN-polimerazei ar putea informa asupra gradului de infecțiozitate al unui ser (deși s-a constatat totuși absența acestei enzime la numeroși purtători de antigen $HB_s$).

De asemenea, transmiterea experimentală reușită, a hepatitei B la cimpanzei (animal model), cu preparate conținînd particule Dane, constituie încă o probă pentru identificarea acestora cu virusul hepatitic B.

# STRUCTURA ȘI ULTRASTRUCTURA VIRUSULUI HEPATITIC B

## I. ANTIGENUL $HB_s$ (antigenul de suprafață, antigenul Australia)

### ISTORIC ȘI NOMENCLATURĂ

*Istoric*. Descoperirea antigenului Australia (Au) de *Blumberg* și colab. în 1963—1965 (5), care a condus la elucidarea etiologiei hepatitei B, s-a făcut întîmplător cu ocazia cercetărilor asupra unor anticorpi (izoprecipitine), care se dezvoltă față de lipoproteinele serice umane la unii pacienți politransfuzați. Aceste precipitine reacționează în experiențele de dublă difuziune în agar-gel (tehnica *Ouchterlony*) cu lipoproteinele din serul altor persoane. Cu această ocazie, *Blumberg* a evidențiat în serurile a doi pacienți cu hemofilie, care primiseră multiple transfuzii, *un anticorp neobișnuit*, care a reacționat numai cu serul unui originar din Australia. Această lipoproteină a fost denumită de autor *antigen Australia*. Față de frecvența de 10% a acestui antigen la bolnavii de leucemie, *Blumberg* a crezut, inițial, că antigenul Au ar putea fi de folos în diagnosticul leucemiei.

În continuarea cercetărilor sale asupra acestui antigen, *Blumberg* l-a evidențiat în serurile persoanelor din zonele tropicale cu o frecvență de 5—20% și mult mai rar în serurile provenite din Europa și America de Nord, ceea ce a sugerat atunci ideea că antigenul Au ar fi o proteină serică determinată genetic.

În 1967, *Blumberg* și colab. (6) au constatat prezența antigenului Au la 20% dintre pacienții cu hepatită virală, dar și la 8% dintre persoanele cu sindrom Down și la 18% dintre bolnavii cu leucemie. Relația dintre antigenul Au și hepatita virală s-a stabilit însă numai în 1968, în urma cercetărilor lui *Prince* (7). care evidențiază acest antigen în *hepatita serică*, și ale autorilor japonezi *Okochi* și *Muramaki* (8), care confirmă prezența antigenului Au în timpul perioadei de incubație și în faza acută a hepatitei virale posttransfuzionale. După *Prince*, antigenul Au aparține particulei virale și, ca și autorii japonezi, îl evidențiază numai în hepatita serică și nu în cea epidemică (tip S). În 1969, confirmă și *Blumberg* și colab. (9) prezența regulată a antigenului Au în hepatita virală. Cercetările ulterioare ale mai multor autori au demonstrat prezența antigenului Au numai în hepatita serică (tip B) și niciodată în cazurile (sigure) de hepatită epidemică (tip A). *Aceste constatări au fost confirmate și de Krugman în experiențele de la școala din Willowbrook, antigenul Au fiind asociat în mod constant numai cu hepatita produsă de virusul MS-2, adică virusul hepatitei B* (10).

În țara noastră, rezultatele primelor cercetări asupra antigenului Au au fost publicate în 1970 de *Balș* și colab. (11) și apoi de *Voiculescu* și colab. (12), urmate de alte numeroase studii și articole. Pe plan mondial, în cei peste 10 ani de la descoperirea antigenului Au s-a acumulat un volum considerabil de lucrări (probabil de ordinul miilor de lucrări), a căror numai simplă inventariere a devenit greu posibilă (13). Deși relația acestui antigen cu hepatita B este bine stabilită, mai sînt însă autori care discută asupra naturii și a altor semnificații ale antigenului Au (14, 15).

*Nomenclatură*. Prima denumire de *antigen Australia* (Au) continuă să circule și va fi greu să dispară din folosirea curentă. Între timp, s-au folosit diferite de-

numiri ca : *H.A.A.* („Hepatitis associated antigen") ; *antigen SH*, adică asociat numai cu hepatita serică ; *HBAg*, adică antigen asociat cu hepatita de tip B (decizie luată în 1972).

În 1974, Comitetul asupra hepatitei virale din S.U.A., ținînd seama de complexitatea acestui antigen, demonstrată prin noile cercetări, a propus următorul sistem de nomenclatură (16) (adoptat și de experții O.M.S.) :

$HS_sAg$ = antigenul hepatitei B, prezent la suprafața particulei Dane și în particulele libere, de 20 nanometri (nm).

$HB_cAg$ = antigenul hepatitei B, prezent în „sîmburele" (centrul particulei Dane).

*Particula Dane* = termen curent pentru particula de 42 nanometri (nm), conținînd $HB_s Ag_s$ la suprafață și $HB_cAg$ în interiorul ei.

*HBV* = termen rezervat pentru virusul hepatitei B. Particula Dane poate fi exclusă din denumiri și considerată ca virusul hepatitei B (HBV).

$HB_sAg/adr$ = antigenul de suprafață al hepatitei B, reprezentînd determinantul de grup *a* și unul din subtipurile specifice determinante *d* și *r*. Toate subtipurile recunoscute se vor indica la partea dreaptă a liniei oblice.

*Anti-*$HB_s$ = anticorpii față de antigenul de suprafață al hepatitei B. Dacă se cunoaște și reactivitatea de subtip se va preciza și aceasta.

*Anti-*$HB_c$ = anticorpii față de antigenul din „sîmburele" particulei Dane.

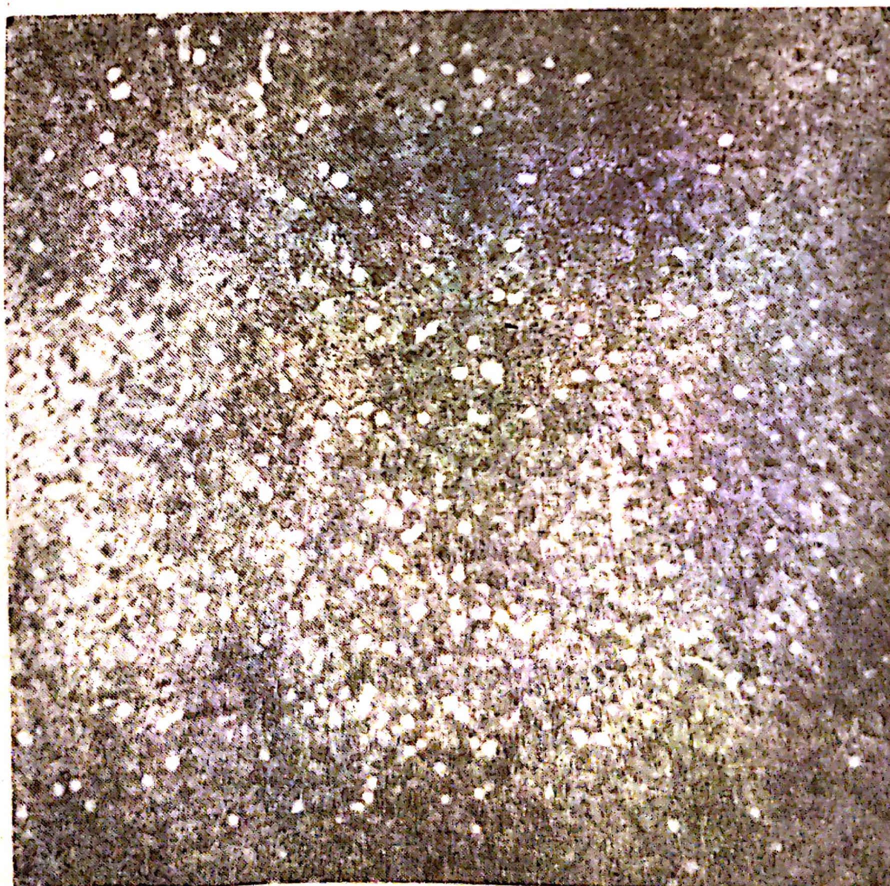


*Fig. 5. — Antigenul* $HB_s$ (microscopie electronică × 112 500). După *St. M. Dumitrescu*, Institutul de Virusologie „Șt. S. Nicolau" — București.

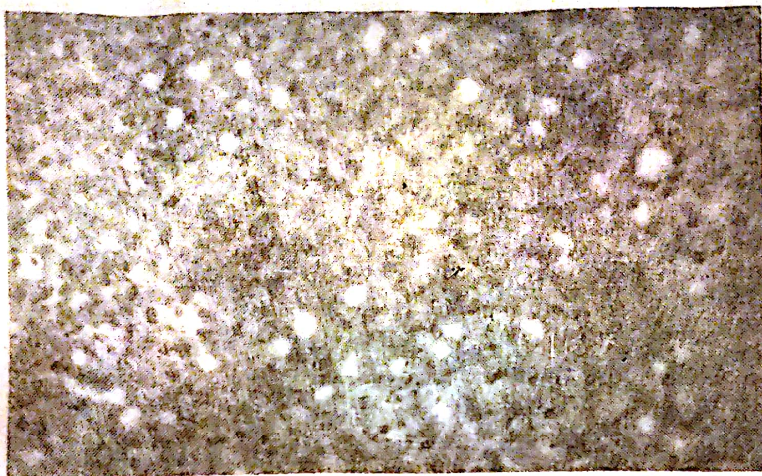


*Fig. 6.* — *Antigenul $HB_s$* (după *St. M. Dumitrescu*).

## ASPECTE MORFOLOGICE

Electronooptic, în serurile bolnavilor de hepatită virală B se pot pune în evidență 3 forme ale antigenelor virale B:

1) *Particule sferice mici* cu un diametru de 22 nm, în majoritatea lor, dar totuși cu variații în mărime și formă (16—25 nm și 13—38 nm), spre deosebire de virusurile sferice de mărime similară. Aceste particule purificate și concentrate dau titrul cel mai mare de $AgHB_s$ atît prin fixarea de complement, cît și prin difuzia în gel.

2) *Forme filamentoase lungi* de 20—250 nm.

Ambele structuri, sferice mici și filamentoase, au fost văzute la microscopul electronic pe preparate colorate negativ, în urma sedimentării în gradiente de densitate de sucroză. Pe suprafața lor se observă striațiuni transversale cu o periodicitate de aproximativ 3 nm. Aceste particule nu conțin acid nucleic și reprezintă, probabil, virusul incomplet.

3) *Particule Dane* cu o structură mai complexă, cu dublu contur, care se găsesc în număr mai redus în ser. Ele sînt aproape uniforme ca mărime, avînd un diametru de 42 nm. Structura lor, prezența de ADN dublu helicoidal precum și lipsa de variabilitate în mărime, sînt caracteristici consistente cu cele ale unui virus.

Se apreciază (*Robinson* și *Lutwick,* 1976) că pentru o particulă Dane, sînt 120 de forme filamentoase și 1 730 de particule sferice rotunde.

*Particula Dane* cuprinde 2 componente: una externă și alta internă.

*Componenta externă a particulei Dane (învelișul)* este o lipoproteină, antigenic identică cu particulele sferice mici, de 22 nm și cu formele filamentoase, *reprezentînd antigenul de suprafață al virusului* ($AgHB_s$ = antigenul Australia).

*Componenta internă a particulei Dane* este nucleocapsida virionului („core" = antigenul central), avînd 27 nm; acesta reprezintă antigenul central ($AgHB_c$), care poate fi desfăcut din marea particulă Dane (cu dublu contur), după tratarea cu un detergent (tween-80 0,5%, 30 de min.). Examinate prin microscopia electronică aceste componente centrale apar uneori pline, alteori goale sau parțial pline, ceea ce sugerează că particulele pline ar reprezenta genomul viral complet (17). În pre-

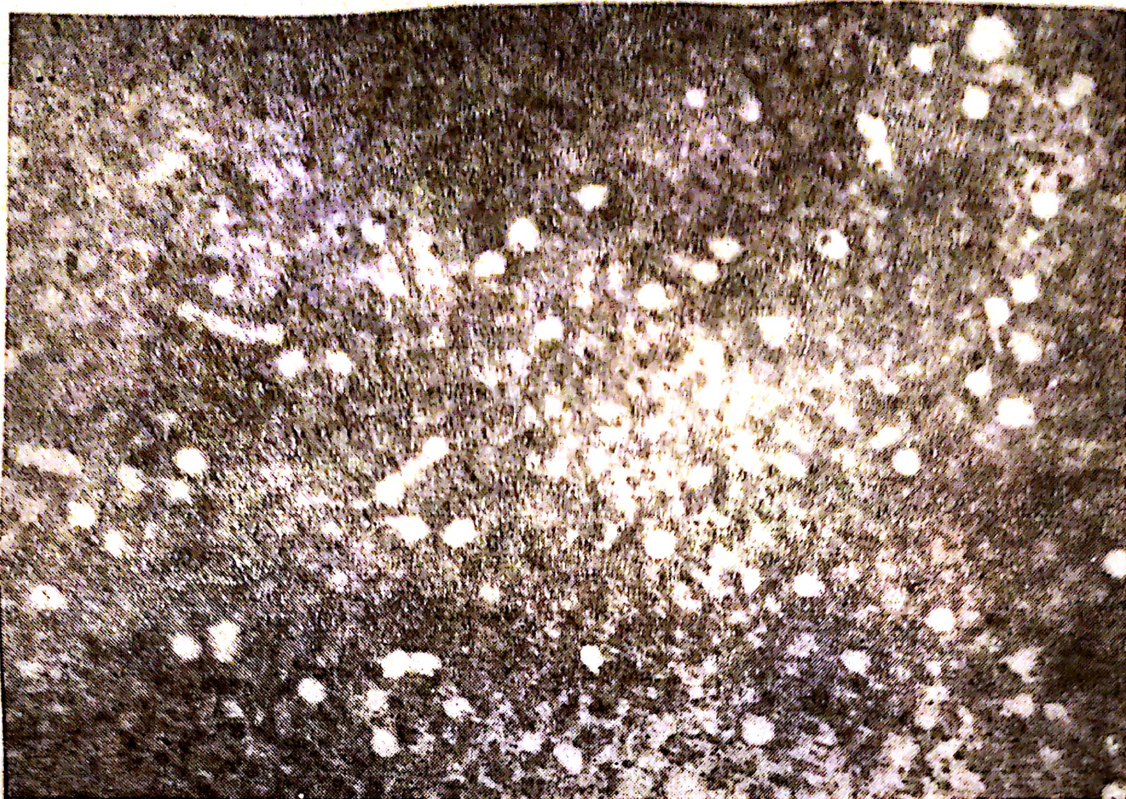


*Fig. 7.* — Preparat cu antigenul purificat al hepatitei B : particule sferice, forme alungite, particule Dane (40 nm) (× 112 500). După *St. Dumitrescu* și colab., Institutul de Virusologie „Șt. S. Nicolau" — București.

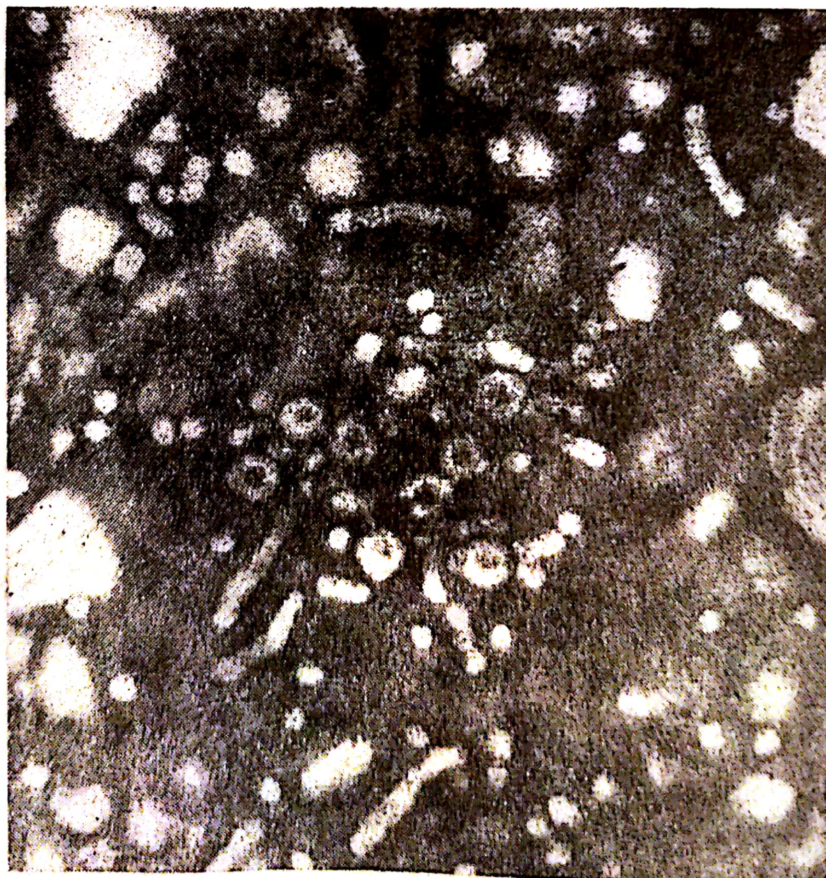


*Fig. 8.* — Variate forme antigenice ale virusului hepatitei B (micrografie electronică).

paratele purificate, conţinînd componente centrale, s-au pus în evidenţă ADN şi ADN-polimeraza, reprezentînd activitatea particulei Dane şi semnificaţia replicării virale (18).

Toţi autorii sînt de acord deci că particula Dane corespunde virusului hepatitic B, iar formele sferice şi filamentoase de antigen reprezintă excesul de lipoproteină virală, din învelişul exterior al particulei Dane, care circulă în mari cantităţi în sînge, precum şi în diferite secreţii ale bolnavilor de hepatită B (3).

Toate cele trei aspecte electronooptice (sfere mici, forme filamen-

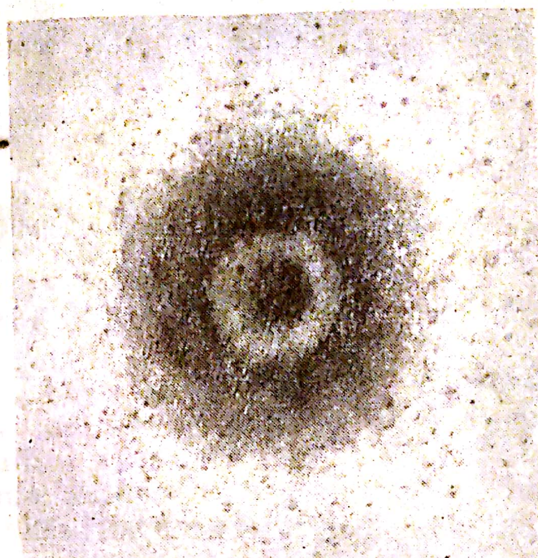


*Fig. 9.* — Particula Dane (probabil virusul complet al hepatitei B).

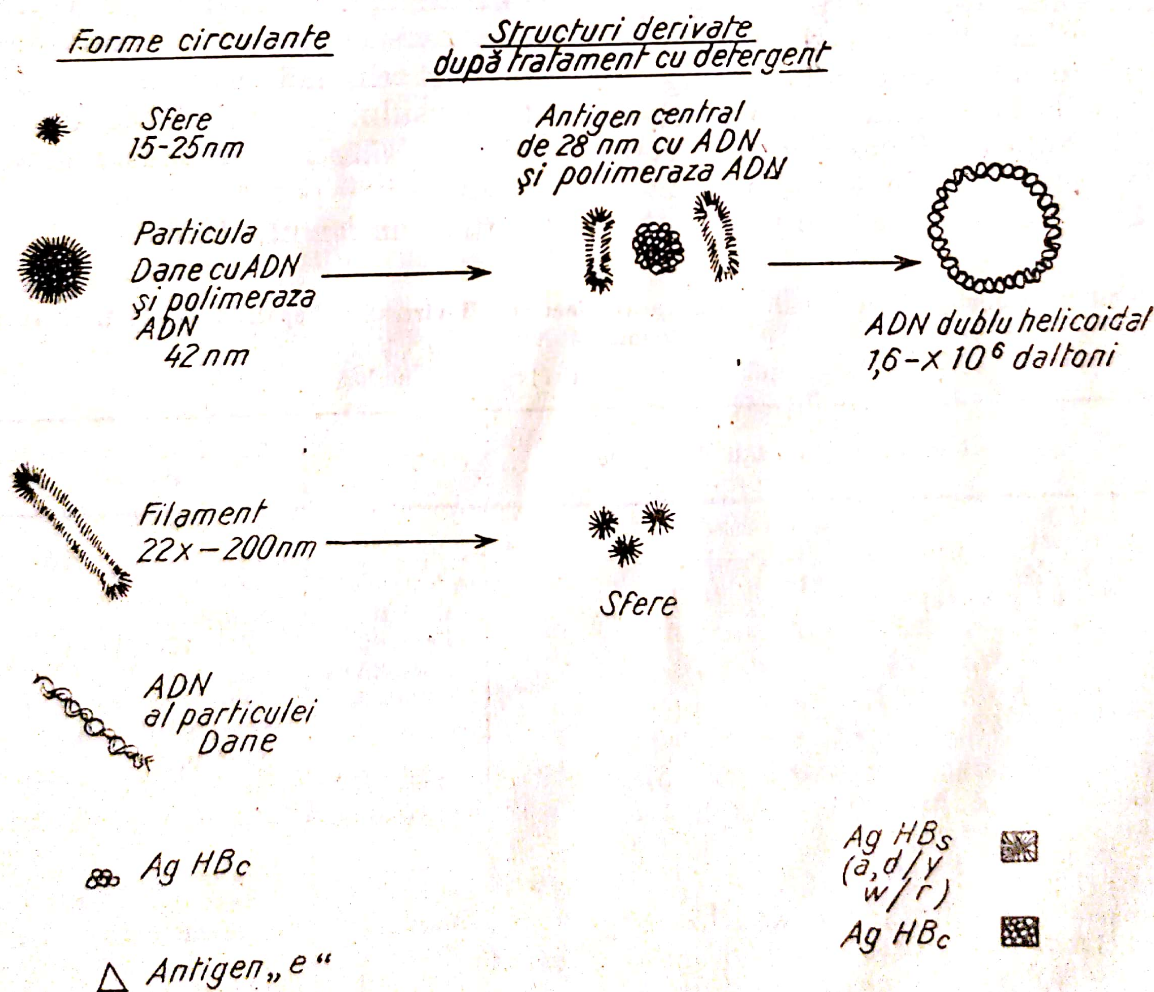



*Fig. 10.* — Prezentare schematică a formelor de particule, care poartă antigenul hepatitei B şi structurile înrudite găsite în sîngele uman (după W. *Robinson* şi *Lutwick, N. Engl. J. Med.*, 1976, nov. 25, p. 1 235).

toase și particule Dane) se pun în evidență și în sîngele purtătorilor de antigen Au, aparent sănătoși (19).

## PROPRIETĂȚI BIOFIZICE ȘI BIOCHIMICE

a) *Proprietăți biofizice.* Antigenul $HB_s$ prezintă un grad important de eterogenicitate ca diametru, greutate moleculară și punct izoelectric. Greutatea moleculară este $3{,}7 \times 10^6$ daltoni, pentru subtipul *adw*, și de $4{,}6 \times 10^6$, pentru subtipul *ayw* (care are deci particule cu o greutate moleculară mai mare) (20).

*Punctul izoelectric* are valori care variază între 3,9 și 5,3 (20), ceea ce arată existența unor particule diferite din acest punct de vedere.

În cîmpul electronic, antigenul are mobilitatea alfa-1-globulinei.

b) *Proprietăți biochimice.* Preparate purificate de antigen $HB_s$ arată că acesta este compus dintr-o *mixtură complexă de polipeptide* (șapte sau nouă polipeptide), dintre care 2, sau chiar 3 sînt *glicoproteine* (17, 20). S-au pus în evidență 17 aminoacizi (20). Ambele subtipuri *adw* și *ayw* conțin hidrocarbonate în proporție de 3,6—6,5%, care par să fie asociate cu determinanții antigenici specifici. Antigenul conține, de asemenea, colesterol, 3 lipide polare și 2 glicolipide. După *Dreesman* și colab. (20), nu se cunoaște pînă acum un virus cu o compoziție atît de complexă. Unii autori (30) au obținut seruri specifice față de polipeptidele izolate din antigenul $HB_s$, pe care le consideră o sursă eventuală de vaccin.

Antigenul $HB_s$ posedă o deosebită rezistență față de unii agenți fizici și chimici, similară cu aceea a virusului hepatitei B. În tabelul IV, sînt redate aceste aspecte, comparativ pentru virusul B și pentru antigenul $HB_s$.

*Tabelul IV*

**Efectul unor agenți fizici și chimici asupra infectivității virusului hepatitei de tip B și asupra antigenului Au ($HB_s$)**

după *Y. Cossart* (21) și alți autori

| Agent fizic ori chimic și condiții de acțiune | Infecțiozitatea | Efectul asupra antigenului Au ($HB_s$) |
|---|---|---|
| *Temperatura* | | |
| +37°( 7 zile) | Persistă | Netestat |
| +56°(30 de minute) | Persistă | Neafectat |
| +60°(1 oră) | Persistă | Titru RFC redus |
| +60°(4 ore) | Persistă | Netestat |
| +60°(10 ore) | Distrusă | Titru RFC redus |
| +98°(1 minut) | Distrusă | Titru RFC redus de 4 ori |
| Fierbere (20 de minute) | Distrusă | Distrus |
| Autoclavare 121°, 15 minute | Distrusă | Distrus |
| Raze ultraviolete ($8 - 12$ $mWs^{-1}Cm^{-2}$) | Redusă | Neafectat |
| Acid pH 2 (3 ore) | Persistă | Neafectat |
| Nitrogen muștar (0,5 mg/ml) | Persistă | Netestat |
| Dietileter 20 % | Persistă | Neafectat |
| Fenol 2 % (24 de ore) | Netestat | Neafectat |
| Betapropiolactonă 0,4 % | Neafectată | Neafectat |
| Formalin 1,5 %(7 zile) | Netestat | Neafectat |
| Benzalkonium chloride 0,2 %(W/v) | Netestat | Redus rapid |

## SUBTIPURILE ANTIGENULUI $HB_s$

În 1971, *Le Bouvier* (22), *Kim* și *Tilles* (23) au stabilit în mod cert eterogenicitatea antigenului $HB_s$, care conține:

— un antigen denumit *a*, comun tuturor antigenelor $HB_s$;

— alte două antigene *d* și *y*, care se asociază cu *a*, dar niciodată între ele (specificități alelice).

În afară de acestea, s-au mai identificat și alte determinante antigenice: *w* și *r*, rezultînd astfel 4 *genotipuri primare* de antigen $HB_s$: *adw*, *adr*, *ayw* și *ayr*. Aceste specificități de subtip țin de virus și nu de proprietățile organismului (27). În ultimii ani, s-au mai descris și alte specificități ale antigenului $HB_s$, ceea ce a condus pe *Soulier* și colab. (26) să creeze noi categorii: *a1*, $a2^1$ $a2^3$ și *a3*. În total, ei propun 8 categorii antigenice ale virusului B, la care mai adaugă 2 categorii mixte, rezultînd în total 10 categorii (care rămîn să fie adoptate).

Alte noi specificități ale antigenului au fost descrise de alți autori, codificate astfel: *g*, *n*, *q*, *x* și *t*. Aceste noi determinante, descrise în cadrul antigenului HB , complică foarte mult clasificarea acestuia în subtipuri, făcînd-o greu accesibilă unui laborator. Pînă la confirmarea lor și fixarea unei tipologii adoptate, *Le Bouvier* propune să nu ne îndepărtăm de pe *„terra firma"* (28).

*Semnificația subtipurilor* antigenului $HB_s$, este clinică și epidemiologică.

*Clinic*, se constată că subtipul *ad* este dominant la purtătorii asimptomatici de antigen $HB_s$ și la donatorii de sînge. Se pare că acest subtip are o infecțiozitate mai redusă, determinînd purtători cu antigenemii de durată (24). *Iwarson* și colab. (25) constată că 16 din 18 purtători ale subtipului *ad* aveau teste funcționale hepatice normale.

Pe de altă parte, subtipul *ay* pare mai periculos, mai virulent, fiind întîlnit mai frecvent în hepatitele severe posttransfuzionale; a fost evidențiat, de asemenea, în epidemia extrem de severă din unitatea de dializă renală din Edinburgh (29). *Iwarson* și colab. în Göteborg (Suedia) au evidențiat subtipul *ay* la 75% din hepatitele posttransfuzionale; de asemenea, acest subtip a fost frecvent constatat în hepatitele survenite la persoanele care își fac injecții cu stupefiante. Printre cei 13 donatori de sînge, purtători ai subtipului *ay*, autorii au constatat aproape la toți leziuni hepatice. Aceiași autori au mai constatat că 3,3% din recipientele cu sînge *ay*-pozitiv au generat hepatită acută virală după transfuzie, în timp ce numai 0,7% dintre recipientele cu sînge *ad*-pozitiv au provocat hepatită virală.

*Epidemiologic*, precizarea subtipului poate demonstra filiația unor cazuri și apartenența mai multor cazuri la un anumit factor epidemic. S-a mai constatat și o anumită prevalență a subtipurilor după zone geografice. Astfel, subtipul *adw* este predominant în S.U.A. și în Europa de Vest, în timp ce subtipul *ayw* este mai frecvent în regiunea Mediteranei și în Estul Mijlociu, atît la donatorii de sînge, cît și în cazurile de hepatită virală. Subtipul *adr* apare mai frecvent la purtătorii de virus din Extremul Orient (30). După *Soulier*, *Mazur* și alții, subtipul *d* este predominant în S.U.A., în Europa de Nord, în Asia și în Oceania, iar subtipul *y* în sudul Europei și în Africa (cu excepția Africii Australe). Determinanta *r* este predominantă în Japonia, Asia de Sud-Est și în Oceania.

Cercetarea subtipurilor antigenului $HB_s$ în România s-a făcut de *V. T. Babeş* şi colab. în cîteva judeţe din sudul ţării (31), şi de *Monica Sabău* şi colab., în alte judeţe din nordul şi centrul ţării (32). Ambele cercetări au constatat prevalenţa subtipului *ay* în ţara noastră : 77% şi respectiv 74%, situaţie caracteristică pentru sudul Europei ; în Grecia *Hadzyannis* constată subtipul *ay* cu o incidenţă de 95% (32).

Sînt necesare încă studii pentru stabilirea agresivităţii unui anumit subtip. În legătură cu evoluţia şi cu prognosticul mai sever al hepatitei virale, un indicator fidel pare să fie prezenţa antigenului *„e", de*scris de *Magnius* în hepatita virală B (vezi subcap. *„Antigenul e"*).

### METODE DE LABORATOR PENTRU DETECTAREA ANTIGENULUI $HB_s$

Ţinînd seama că antigenul $HB_s$ este considerat ca un indicator („marker") specific pentru infecţia cu virusul hepatitic B, în ultimii 5—6 ani s-au dezvoltat numeroase tehnici de laborator, pentru decelarea acestui antigen, necesare pentru diagnosticul hepatitei virale acute şi cronice, precum şi al purtătorilor aparent sănătoşi. Aproape toate aceste tehnici sînt serologice (imunologice), bazate pe folosirea de seruri anti-specifice. Cea mai veche este tehnica *imunodifuziei (Ouchterlony)*, utilizată de *Blumberg* pentru decelarea antigenului Au în 1965. Sînt apoi metode speciale, bazate pe examenul electronooptic, pe imunofluorescenţă şi pe imunomicroscopie electronică.

*Clasificarea generală a tehnicilor.* Redăm, după *Doina State* (33), clasificarea tehnicilor astăzi în uz :

a) Tehnici de *detectare vizuală* a antigenului $HB_s$, prin interacţiunea antigen-anticorp, în mediu de agar/agaroză acetat de celuloză ;

— *tehnica imunodifuziei (Ouchterlony)*, în care interacţiunea între antigen şi anticorp se face printr-o simplă difuzie în cameră umedă, la temperatura laboratorului ;

— *tehnici de contraelectroforeză*, în care interacţiunea antigen-anticorp este accelerată de trecerea unui curent electric prin mediu, antigenul şi anticorpul migrînd în sens contrar unul faţă de altul. Pentru ameliorarea tehnicilor de contraelectroforeză, s-au adus modificări (încorporarea anticorpilor în mediu, concentrarea serurilor de testat, colorarea mediilor după migrare).

b) Tehnici de *intensificare a vizualizării* reacţiei antigen-anticorp, prin ataşarea anticorpului sau a antigenului pe un suport (eritrocite, fluoresceină, latex etc.) : *imunofluorescenţa, hemaglutinarea pasivă, agregarea trombocitelor, aglutinarea pasivă inversă cu latex, aglutinare-floculare, hemaglutinarea pasivă inversă.*

c) Tehnici în care interacţiunea antigen-anticorp este dependentă de cel de al 3-lea component al serului, *complementul* în prezenţa unui sistem indicator : *reacţia de fixare a complementului, hemaglutinarea prin imunoaderenţă.*

d) Tehnici cu *folosirea izotopilor radioactivi: dozajul radioimunometric, radioimunoprecipitarea.*

e) Tehnici de *vizualizare la microscopul electronic* a antigenului sau a complexului antigen-anticorp : examen direct electronooptic, imunoelectronoscopie.

*Criterii de evaluare.* Fiecare din aceste tehnici posedă avantaje şi inconveniente, care ţin de

Tabelul V

**Sensibilitatea comparativă a metodelor de detectare a antigenului $HB_s$**

| Sensibilitate | Metode |
|---|---|
| 1× | Imunodifuzia |
| 2–10× | Contraelectroforeza (electrosinereza) |
| | Reacţia de fixare a complementului |
| | Reofereza |
| | Aglutinarea pasivă inversă cu latex |
| | Hemaglutinarea pasivă |
| | Agregarea trombocitară |
| | Hemaglutinarea prin imunoaderenţă |
| | Imunoelectroforeza |
| 100× | Dozaj radioimunologic (tehnica directă în faza solidă, sau cu dublii anticorpi) |
| | Hemaglutinarea pasivă inversă |
| | Aglutinare-floculare |

gradul de satisfacere a următoarelor criterii : sensibilitate, specificitate, uşurinţă de executare, rapiditate în furnizarea rezultatelor, preţul de cost.

Criteriul sensibilităţii este cel mai important, de care depinde proporţia rezultatelor pozitive, calitate care diferă destul de mult după tehnici. În tabelul V (reprodus după un document O.M.S.) (34), sînt redate diferenţele de sensibilitate dintre diferitele metode aflate în uz.

Se observă că metoda imunometrică şi hemaglutinarea pasivă inversă oferă cea mai mare sensibilitate, la extrema opusă fiind imunodifuzia, cea mai puţin sensibilă.

După criteriul specificităţii, cele mai indicate sînt imunodifuzia şi contraimunoelectroforeza.

Alte tehnici au avantajul rapidităţii, cum sînt aglutinarea cu latex şi contraimunoelectroforeza.

Cea mai costisitoare este metoda imunometrică, avînd şi o specificitate mai mică.

În tabelul VI, reprodus după O.M.S. (34), se redă comparaţia dintre 6 tehnici, pe baza criteriilor expuse.

*Problema specificităţii şi standardizării reactanţilor*, folosiţi în reacţiile serologice citate, constituie o importantă preocupare actuală. Este necesar ca fiecare lot de antiser sau de antigen nou-recoltat sau produs să fie controlat, în privinţa identităţii, cu un antiser (sau antigen), provenit de la un centru naţional sau internaţional de referinţă. S-a propus ca preparatul de antigen $HB_s$ de referinţă să fie exprimat în nanograme de antigen-proteină/ /ml.

În practică, se constată unele diferenţe între reacţiile obţinute de diverse laboratoare, cu propriile antiseruri. Astfel, într-o cercetare circulară, cuprinzînd 10 laboratoare, cărora li s-au trimis 12 seruri de cercetat (în mod codificat), dintre care numai 3 cu antigen prezent (+++, ++ şi +), numai 4 laboratoare au evidenţiat corect cele 3 seruri $HB_s$-pozitive (34). De remarcat că serul cu antigen intens pozitiv (+++) a fost identificat de toate cele 10 laboratoare, cel cu antigen moderat (++) de 5 laboratoare, iar cel cu antigen slab (+) numai de 4 laboratoare. Au fost date şi 3 rezultate fals-pozitive (34 bis).

Tabelul VI

**Comparaţia între 6 tehnici de detectare a antigenului $HB_s$ pe baza unor criterii de calitate** (după O.M.S) (34)

| Tehnica | Sensibilitate | Specificitate | Rapiditate | Complexitatea execuţiei | Cost |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. *Imunodifuzia* | Slabă | Ridicată | 24 ore | Foarte uşoară | Redus |
| 2. *Contraimuno-electroforeza* (electrosinereza) | Moderată | Ridicată | 1—2 ore | Uşoară | Moderat |
| 3. *R.F.C.* | Moderată | Moderată | 18—24 ore | Moderată | Moderat |
| 4. *Aglutinarea pasivă cu latex* | Moderată | Foarte redusă | 10—15 min. | Uşoară | Redus |
| 5. *Hemaglutinarea pasivă inversă* | Ridicată | Foarte redusă | 2 ore | Moderată | Redus |
| 6. *Dozaj radioimunologic* | Foarte ridicată | Redusă | 4—72 ore | Mare | Ridicat |

Rezultatele amintite, ca şi alte rezultate discordante dintre diverse laboratoare, se pot atribui concentraţiei diferite în anticorpi a antiserurilor folosite, serurile cu un conţinut slab în anticorpi neputînd detecta cantităţi mici de antigen. O regulă importantă este deci de a evita folosirea antiserurilor slabe.

Alteori, se obţine un rezultat fals-negativ, din cauza fenomenului de prozonă, prin împiedicarea precipitării, în cazul folosirii unui antiser puternic, faţă de un ser cu un conţinut slab în antigen $HB_s$. Aceeaşi eroare (rezultat fals-negativ) poate surveni la cercetarea unui ser bogat în antigen $HB_s$, cu un antiser slab. Pentru a se evita fenomenul de prozonă, se recurge la un antiser mai puternic sau la diluarea serului conţinînd antigenul de cercetat (34 bis).

Pentru ca un nou antiser să fie corespunzător, se cere ca acesta să reacţioneze cu un antigen de referinţă în diluţia de 1/4, la testul de imunodifuzie, şi în diluţia de 1/16 la testul de contraimunoelectroforeză. Pentru reacţia de fixare a complementului sînt necesare seruri anti-cu titruri înalte (1/128—1/512).

Cu excepţia imunodifuziei, toate tehnicile cunoscute necesită, în caz de reacţie pozitivă, controlul printr-o altă tehnică de sensibilitate egală sau superioară (34 bis).

Experienţa ultimilor ani a permis o largă verificare a tehnicilor de detectare a antigenului $HB_s$, ceea ce a condus la recomandări privind clasificarea lor, cu eliminarea unora şi utilizarea acelora cu cea mai mare sensibilitate.

*Imunodifuzia în gel* de agaroză este cea mai veche, cu sensibilitatea cea mai redusă (nepermiţînd decelarea de cantităţi mici de antigen) şi cu lentoarea execuţiei, fiind mult depăşită de valoarea celorlalte tehnici. Singura calitate constă în faptul că este strict specifică, permiţînd identificarea precisă de antigen $HB_s$.

*Contraimunelectroforeza* (fig. 12) este de 2—10 ori mai sensibilă decît imunodifuzia ; este simplă, economică şi se execută rapid, rămînînd cea mai accesibilă multor laboratoare, dar este depăşită de sensibilitatea mult mai mare a altor metode.

*Reacţia de fixare a complementului* este o metodă mai sensibilă de-

cît precedentele, dar greu de executat și cu unele inconveniente tehnice (fenomene de prozonă, activitate anticomplementară a unor seruri), ceea ce nu-i oferă avantaje pentru practică.

*Testul de aglutinare cu latex* (aglutinarea pasivă inversă cu latex) se bazează pe aglutinarea particulelor de latex, sensibilizate cu un anticorp omolog, în prezența serului conținînd antigen $HB_s$. Testul este simplu de executat, rapid de citit (în 2 minute), iar sensibilitatea se apropie de cea a reacției de fixare a complementului (35). Inconveniente: loturile de particule de latex sînt variate în sensibilitate și inconstante în stabilitate; rezultate fals-negative (fenomene de prozonă) și rezultate fals-pozitive, mai ales la bolnavii care primesc medicamente, ceea ce limitează specificitatea acestui test (36), așa cum au arătat și cercetările făcute în laboratorul clinicii noastre de la Spitalul clinic de boli infecțioase „Colentina" (37).

*Hemaglutinarea pasivă* nu oferă avantaje (tehnica este mai adecvată pentru detectarea anticorpilor anti-$HB_sAg$).

*Agregarea trombocitelor* nu a intrat în uz.

*Hemaglutinarea prin imunoaderență*, cu o sensibilitate comparabilă cu a reacției de fixare a complementului nu este utilizată sistematic.

*Hemaglutinarea pasivă inversă* („reversă") (fig. 13) are o mare sensibilitate, necesită reactivi simpli, cu stabilitate satisfăcătoare, este economică și apare astăzi specialiștilor ca *metoda de elecție pentru a fi utilizată sistematic.*

*Testul radioimunologic* prezintă variante tehnice: testul direct în faza solidă (RIA-PS), precipitarea cu radioizotopi și anticorpi marcați. Ultima variantă este metoda cea mai sensibilă pentru decelarea celor mai mici cantități de antigen atît în diagnosticul hepatitei de tip B, cît și al purtătorilor (38, 39). Cîștigul de sensibilitate, față de contraimunelectroforeză, ar duce la o creștere cu 10—20 % a cazurilor de diagnostic cu hepatita B (38), dar detectarea purtătorilor de antigen $HB_s$ ar fi de 2—3 ori mai mare (39).

Cu toate aceste calități, testul radioimunologic are și inconveniente importante: caracterul laborios al reacției (necesită cîteva zile pentru efectuare), costul ridicat, riscul legat de manipularea izotopilor radioactivi. Aceste inconveniente limitează extinderea în practică a acestei reacții.

*Opțiuni actuale în alegerea metodelor.* Ținînd seama că, în multe cazuri, cantitățile de antigen de detectat sînt în cantitate mică, se va căuta — mai ales în scop diagnostic — să se recurgă la tehnicile cu sensibilitatea cea mai mare, adică la *tehnica radioimunometrică și la hemaglutinarea pasivă inversă.* Între aceste două tehnici, de sensibilitate apropiată, se preferă astăzi *hemaglutinarea pasivă inversă,* care oferă următoarele avantaje: este mai ieftină, mai puțin laborioasă, reacția are o stabilitate mare prin păstrarea în forma congelată sau liofilizată (34). *Metoda radioimunometrică* este mai costisitoare, mai laborioasă și oferă și riscul manipulării unor materiale radioactive. Sensibilitatea acestei metode este însă mai mare, putînd decela 1—1,5 ng/ml de antigen $HB_s$, în timp ce cu hemaglutinarea pasivă concentrația cea mai mică detectabilă a fost într-o cercetare de 31 ng/ml (41).

Pentru avantajele practice arătate, experții O.M.S. pentru hepatită, reuniți la București de Oficiul regional O.M.S. pentru Europa, între 25 și 29 august 1975, *au recomandat să se*

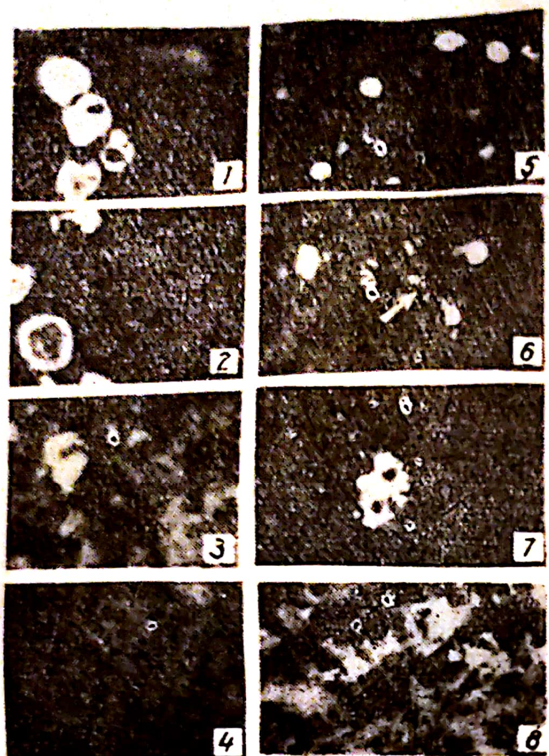



*Fig. 11.* — Antigenul hepatitei B intrahepatic decelat prin imunofluorescență (după *Rodica Lenkei* și colab., Institutul V. Babeș — București).

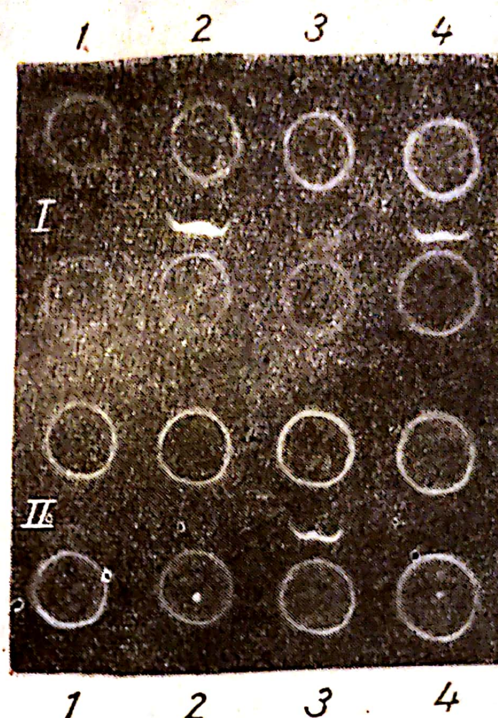



*Fig. 12.* — Metoda de contraimunoelectroforeză (după *Doina State*, Laboratorul Clinicii de boli infecțioase, București). Paternul de CIE este format din 12 rînduri paralele a 4 godeuri perechi fiecare

***Rîndul I :*** **1 — antigen absent ; 2 — antigen intens pozitiv ; 3 — antigen slab pozitiv ; 4 — martor antigen.** ***Rîndul II :*** **1 — antigen slab pozitiv ; 2 — antigen absent ; 3 — antigen intens pozitiv ; 4 — antigen absent.**

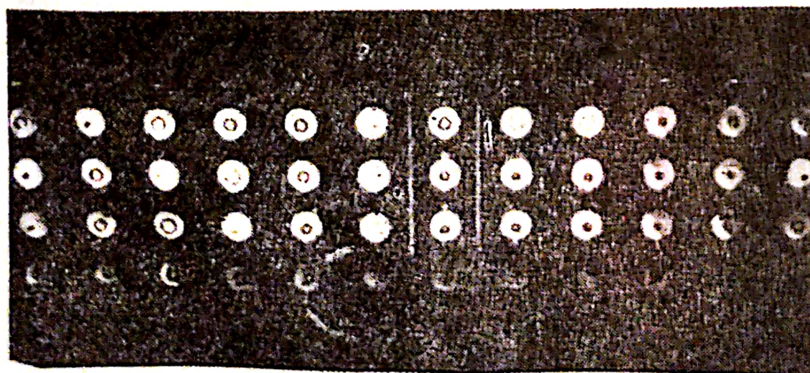


*Fig. 13. — Metoda de hemaglutinare pasivă inversă* (Hepanosticon) (după *Doina State*, Laboratorul Clinicii de boli infecțioase, București). *Reacție negativă* = pe fundul tubului, sediment de hematii, sub formă de inel, cu marginea bine definită. *Reacție pozitivă* (hemaglutinare) = aglutinare pe toată suprafața fundului tubului (reacție intens pozitivă) sau sediment de hematii sub formă de inel mai mare, cu marginea mai puțin bine definită.

*utilizeze hemaglutinarea pasivă inversă.*

O condiție importantă pentru ambele aceste teste — foarte sensibile — constă în *controlul specificității reacțiilor pasive cu o altă tehnică,* deoarece înalta sensibilizare este contracarată de apariția nu prea rar a unor *reacții fals-pozitive* (41).

*Tehnici de detectare a antigenului* $HB_s$ *utilizate în cercetare:*

*Microscopia electronică simplă* constituie o metodă rapidă, pentru detectarea antigenului HB în variate specimene, recoltate de la bolnavii de hepatită, acută ori cronică, sau de la purtători. În special, metoda este utilizată pentru examinarea de materiale de biopsie hepatică, punîndu-se în evidență particulele de antigen $HB_s$.

*Imunomicroscopia electronică* este o metodă sensibilă și specifică, dar laborioasă și costisitoare. Examenul electronooptic este completat, în această tehnică, cu adaos de ser specific anti-, ceea ce conferă o mai mare siguranță și punerea în evidență a unor cantități mici de antigen.

*Imunofluorescența,* aplicată la secțiuni fine de organe și examinate la microscopul electronic, s-a dovedit utilă în precizarea localizării antigenului $HB_s$ în celulele provenite din biopsiile hepatice. În acest scop, celulele sînt colorate prin metoda directă cu anticorpi specifici conjugați cu izotiocianat de fluoresceină. Specificitatea se probează prin blocarea acestei reacții, prin adaosul de antiser neconjugat la celulele cercetate înainte de colorarea cu antiser conjugat (40).

## METODE DE DETECTARE A ANTICORPILOR ANTI-HB Ag

Metodele „de prima generație", pentru diagnosticul specific al hepatitei B (imunodifuzia și contraimunelectroforeza) nu s-au arătat suficient de sensibile, pentru a detecta anticorpii specifici, anti-$HB_s$ Ag, la toți convalescenții de hepatită virală. Prin metodele citate, acești anticorpi se decelează numai la unii convalescenți și în special la persoanele, care au fost în *contact repetat cu antigenul* $HB_s$ *prin transfuzii repetate* (hemofilici, bolnavi cu boli de sînge), sau la personalul din secțiile de hemodializă, centre de sînge, secții de hepatită. La persoanele, care se află în contact repetat cu antigenul $HB_s$, anticorpii respectivi sînt în titru înalt, care poate crește, sub forma unor reacții anamnestice sau de „rapel". Anticorpii sînt constituiți, în cea mai mare parte, din IgG.

Tot astfel, pentru reacția de fixare a complementului, anticorpii respectivi pot fi în concentrații prea mici, pentru a fi decelați prin reacția de fixare a complementului.

Cu metode mult mai sensibile *(hemaglutinarea pasivă* și *titrarea radioimunologică)* anticorpii anti-$HB_s$ se pot decela la majoritatea convalescenților de hepatită de tip B (70—85%), deși uneori pentru o perioadă destul de scurtă (34). În prezent, hemaglutinarea pasivă este metoda de ales pentru decelarea anticorpilor (specificitatea reacțiilor trebuie controlată prin probe de inhibiție, cu seruri conținînd antigen $HB_s$).

Pentru efectuarea acestor tehnici, sînt necesari reactivi stabili, de uz larg, care deocamdată încă lipsesc, fiecare laborator utilizînd reactivi controlați după un reactiv de referință.

## PREZENȚA ANTIGENULUI $HB_s$ ÎN SÎNGE ȘI ÎN DERIVATE DE SÎNGE

Antigenul $HB_s$ a fost decelat în sîngele persoanelor aparent sănătoase și al donatorilor de sînge,

într-o proporție variabilă : 0,5%—20%, în funcție de țări și de continente (vezi cap. 28, *„Epidemiologia hepatitei virale“*).

Situația constituentelor sanguine, cu privire la conținerea eventuală de antigen $HB_s$, este următoarea :

*Serumalbumina*, tratată 10 ore la 60°C (temperatură necesară la prepararea acestui produs), nu mai conține antigen $HB_s$ (dacă provenea din surse contaminate). Este probat astăzi, cu proba negativă a transmiterii la voluntari, că acest tratament („pasteurizarea“) este capabil să inactiveze, în mod sigur, virusul existent în lotul respectiv (34).

*Gammaglobulinele* preparate după metoda Cohn nu conțin, în mod sigur, antigenul $HB_s$, chiar dacă extracția provenea din plasmă contaminată cu virus.

*Următoarele derivate de sînge conțin antigen $HB_s$*, dacă sîngele de proveniență conținea acest antigen : concentrate de hematii (masă eritrocitară), de leucocite (masă leucocitară), de trombocite (masă trombocitară) ; plasma (netratată), mai ales cea colectată de la mai multe persoane ; serul de convalescent ; fibrinogenul ; fracțiunile cu rol în coagulare (factorul IX etc.) ; trombina.

Ameliorarea acestor produse, cu scăderea riscului de a conține antigen $HB_s$, se urmărește pe două căi :

— cercetarea $HB_sAg$ în fiecare unitate de plasmă recoltată, prin testele cele mai sensibile (hemaglutinarea pasivă inversă sau dozajul radioimunologic) ;

— tratarea derivatelor obținute, prin metode de eliminare sau de inactivare ale virusului, eventual nedetectat, prin adaosul de anticorpi specifici sau polietilenglicol (34).

## II. ANTIGENUL $HB_c$ (antigenul central)

Virusul hepatitic B — reprezentat în întregime de particula Dane, de 40—42 nm, cu dublu contur — posedă o *componentă antigenică internă*, nucleocapsida sau antigenul central al virusului *(core)* acoperit de antigenul de suprafață ($HB_s$). Această structură a virusului descrisă de *Dane* în 1970 (1) a fost confirmată de *Almeida* și colab. în 1971 (2), care tratînd particulele cu un detergent (soluție 0,5% de tween-80) a separat componenta internă a particulei, punînd în evidență acest antigen central al virusului. Componenta internă are un diametru de 21—27 nm și nu se găsește liberă în sîngele circulant, ci numai în nucleii hepatocitelor bolnavilor cu hepatită virală de tip B, și mai puțin în citoplasma acestor celule. Toate studiile de microscopie electronică, imunoelectronooptice și imunohistochimice au confirmat identitatea acestor particule cu antigenul central (componenta internă) a virusului.

Antigenul central este rezistent la digestia cu variate enzime (proteaza, lipaza etc.), nici una din acestea neputînd distruge imunoreactivitatea lui (42). Microscopia imunofluorescentă a demonstrat localizarea acestui antigen la periferia hepatocitelor, precum și vizualizarea directă de complexe imune, compuse din particule de antigen și un înveliș distinct de anticorpi (42).

În 1971, *Hirschmann* și colab. (43) au evidențiat ADN-polimeraza în preparatele concentrate în particule de antigen $HB_s$, sugerînd că această enzimă poate servi ca o semnalizare chimică a virusului B. În 1973, *Kaplan* (44) a confirmat prezența ADN-polimerazei în astfel de preparate, arătînd că este asociată cu particule Dane. Izolarea recentă de ADN dublu răsucit

din antigenul central al particulelor Dane, purificate din ficatul uman infectat, ca şi din particulele Dane circulante în ser, precum şi în preparatele obţinute de la cimpanzeii infectaţi cu virus B, demonstrează că virusul hepatitic B este un virus conţinînd puţin ADN (45).

*În concluzie*, se consideră că ADN-polimeraza este un marker specific pentru particula Dane şi poate fi utilizată pentru a distinge seruri cu concentraţii înalte sau joase de particule Dane (46).

În cazul că virusul B este reprezentat în întregime de particula Dane, aspectul morfologic al acestei particule şi prezenţa a numai un ADN circular subţire, dublu răsucit şi a ADN-polimerazei, situează virusul hepatitic B într-o nouă clasă de virusuri, sau ca un virus defectiv (46). Într-adevăr cantitatea de ADN din particula Dane este mai mică decît în alte virusuri cunoscute, ceea ce face să se presupună că o informaţie genetică adiţională este cerută din proteinele specifice ale particulei Dane. Este posibil ca particula Dane să dea imaginea unui virus defectiv, iar un virus complet, pînă acum nedetectat, să se poată obţine din replicarea particulelor Dane (46).

*Anticorpii anti-$HB_c$*. Între 1971 şi 1973, *Almeida* şi colab. (2) şi *Hoofnagle* şi colab. (47) au pus în evidenţă anticorpi specifici faţă de antigenul central al particulei Dane, în cursul hepatitei B, şi care pot persista pînă la 2 ani. S-a conturat astfel un al doilea sistem antigen-anticorp în infecţia cu virus hepatitic B : *$HB_cAg$* şi *anti-$HB_cAg$*.

Metodele de detectare ale anticorpilor anti-$HB_c$ sînt dificile din lipsa de cantităţi suficiente de antigen $HB_c$ purificat (recoltat de obicei din ficatul cimpanzeilor cu hepatita B, prin ultracentrifugări diferenţiale). Cu acest antigen, s-a efectuat o *microreacţie de fixare a complementului*, care este reacţia cea mai larg folosită pentru detectarea anticorpilor anti-$HB_c$, împreună cu contraimunoelectroforeza. Imunofluorescenţa indirectă pare uşor superioară (34). Mai recent, *Tsuda* şi colab. (citat de *Hoofnagle*, 48) au descris un nou test de hemaglutinare imunoaderentă, care ar fi de 10 ori mai sensibil decît reacţia de fixare a complementului.

Testarea de mai multe ori a serurilor, provenite de la bolnavii cu hepatită B, arată că anticorpii anti-$HB_c$ apar regulat în cursul bolii acute (înainte de apariţia anticorpilor anti-$HB_s$). Titrul lor începe să scadă cu vindecarea, durata lor fiind mai scurtă decît a anticorpilor anti-$HB_s$.

Titruri înalte de anticorpi anti-$HB_c$ însoţesc persistenţa bolii, semnificînd prezenţa activă a bolii, tendinţa de cronicizare şi starea de purtător de virus (48). După *Hoofnagle*, evidenţierea anticorpilor anti-$HB_c$ documentează asupra apariţiei infecţiei cu virus B şi poate fi folositoare pentru evaluarea securităţii şi eficacităţii imunoglobulinei specifice anti-B şi a vaccinurilor împotriva hepatitei B.

Schematic, evoluţia normală a unei hepatite virale B, cercetată în privinţa comportării celor două scheme antigen-anticorp, este demonstrată în fig. 46.

### III. ANTIGENUL „E" : UN NOU ANTIGEN ÎN HEPATITA VIRALĂ B

*Magnius* şi *Espmark*, în 1971, la Stockholm, au descris un nou sistem antigen-anticorp în hepatita virală tip B, denumit de ei sistemul „*e*" (49).

Antigenul *e* este distinct atît din punct de vedere imunologic, cît şi fizico-chimic de antigenul $HB_s$ (50).

Este mai mic, are o greutate moleculară de 300 000 daltoni și pare să fie o proteină solubilă. După unii autori, ar fi un antigen-gazdă, sintetizat de celulele hepatice infectate cu virus (51, 52). Apare în timpul perioadei inițiale de incubație (52), aproximativ odată cu antigenul $HB_s$, deci în timpul activității ADN-polimerazei — index al replicării virale — și înaintea creșterii transaminazei serice. Prezența antigenului *e* în ser este tranzitorie, în mod obișnuit; urmează apoi dezvoltarea unui răspuns anti-*e* circulant.

Răspunsul de anticorpi apare cel mai devreme în a 4-a săptămînă de la debutul icterului și persistă, probabil, la purtătorii asimptomatici de antigen $HB_s$ (53).

Implicațiile practice ale sistemului *e* sînt atît prognostice, cît și epidemiologice.

Persistența antigenului *e* ar fi un „marker" prognostic al evoluției către o hepatită cronică (51, 54).

Din punct de vedere epidemiologic, relația sistemului *e* cu infectivitatea serului care conține antigen $HB_s$, pare să fie tot atît de importantă. Astfel, s-au demonstrat particule Dane numai în serurile cu antigen *e*, sugerînd că antigenul *e* ar fi un „marker" al infectivității serului. În contrast, serurile care conțin anticorpi anti-*e* nu sînt infecțioase sau au infectivitate mai scăzută (51, 52).

Desigur, datele în legătură cu cronicitatea și infectivitatea hepatitei B necesită încă cercetări, care să aducă date mai precise în acest sens.

## SEMNIFICAȚII CLINICE ȘI EPIDEMIOLOGICE ALE SISTEMELOR ANTIGENICE DIN HEPATITA VIRALĂ B

Din cele expuse pînă acum, cu privire la sistemele antigenice, care sînt cunoscute în infecția cu virusul hepatitei B, rezultă numeroase aplicații practice care privesc:

— *diagnosticul* hepatitei B și diagnosticul posibilităților evolutive, în funcție de mecanisme patogenice, determinate de aceste sisteme antigenice;

— *prognosticul* imediat și îndepărtat al hepatitei B;

— *cercetările epidemiologice;*

— *studiul metodelor de profilaxie specifică* (imunoglobuline și vaccinuri).

Cu privire la *diagnosticul* hepatitei virale B, este de observat că antigenul $HB_s$ a fost decelat în următoarele situații principale:

— *în hepatita virală acută de tip B;*

— *în unele boli cronice hepatice* (hepatita cronică, ciroză hepatică, neoplasm primar hepatic);

— *la persoane clinic sănătoase* (purtători sănătoși de antigen $HB_s$);

— în proporții variabile, *în cursul unor boli de tip genetic* sau *cu perturbații imunologice* (deficit imunitar, mecanism autoimun): mongolism (sindrom Down), leucemie, limfoame, lepra, periarterita nodoasă, unele glomerulonefrite autoimune.

În prezent, se acceptă prezența de antigen $HB_s$ la un bolnav cu hepatită acută, ca un *criteriu sigur de diagnostic* pentru hepatita virală B și de diferențiere a acesteia față de hepatita virală A. Absența antigenului $HB_s$ nu exclude însă prezența hepatitei de tip B, din cauza prosibilității nedetectării acestuia, prin următorii factori posibili:

— Mijloacele actuale de diagnostic nu permit decelarea antigenului $HB_s$ în 100% din hepatitele virale B (sensibilitatea insuficientă a testelor utilizate, pentru a evidenția minime cantități de antigen); prin efectuarea concomitentă și re-

petată a mai multor teste, inclusiv a celui mai sensibil (testul radio-imunologic), s-a ajuns la detectarea antigenului $HB_s$ în peste 90% din hepatitele de tip B.

— Depistarea antigenului $HB_s$ este mai frecventă, dacă recoltarea probelor se face în stadiul inițial al bolii, și mai rară, dacă recoltarea se face către faza de declin a bolii.

— Uneori, antigenul $HB_s$ nu poate fi decelat, fiind fixat în complexe antigen-anticorp în cursul hepatitei virale. S-a observat apariția sau reapariția antigenului $HB_s$ în unele cazuri de hepatită virală, după tratamente cu imunosupresive, corticoizi (hepatite autoimune).

În general, prezența antigenului $HB_s$ în cursul hepatitei virale acute de tip B este trecătoare; el dispare treptat în majoritatea cazurilor spre convalescență, dar persistă în unele cazuri luni și ani. Se apreciază că dacă antigenul $HB_s$ persistă mai mult de 3 luni de la debutul bolii, este probabil că persoana respectivă va deveni un purtător cronic de antigen $HB_s$. În experiența de la Willowbrook, persistența peste 4 luni a antigenului $HB_s$ s-a constatat în 35% din cazuri.

De obicei, persistența îndelungată a antigenului $HB_s$ anunță o cronicizare a hepatitei virale B.

*Valoarea prognostică și a posibilităților evolutive în hepatita virală B.* Studiul celor 3 sisteme antigen-anticorp prezente în evoluția hepatitei B, au amplificat mult cunoașterea posibilităților evolutive și a prognosticului bolii.

Diferitele situații, care pot rezulta în funcție de comportarea acestor sisteme, au fost astfel schematizate (34):

a) Prezența de antigen $HB_s$, cu absența de anticorpi anti-$HB_s$Ag și anti-$HB_c$Ag, arată o evoluție la început a hepatitei virale acute B.

b) Prezența de antigen $HB_s$ și de anticorpi anti-$HB_c$Ag poate fi semnificativă pentru faza tardivă a hepatitei virale acute B, sau pentru starea de purtător cronic de antigen $HB_s$.

c) Prezența de anticorpi anti-$HB_s$Ag și anti-$HB_c$Ag, cu dispariția antigenului $HB_s$, semnifică o convalescență normală (vindecare) de hepatită virală B.

d) Absența de antigen $HB_s$, cu prezența de anticorpi anti-$HB_s$Ag și absența de anticorpi anti-$HB_c$Ag, arată o situație tardivă după vindecarea de hepatită B, sau (cînd sînt titruri mari) expuneri repetate la antigenul $HB_s$, fără reinfecție.

e) Prezența de anticorpi anti-$HB_c$Ag, în absența antigenului $HB_s$ și a anticorpilor anti-$HB_s$Ag, semnifică un purtător cronic de antigen $HB_s$ (ipotetic, nedecelabil), sau începutul convalescenței după hepatita virală B.

În ceea ce privește sistemul antigenic „*e*", prezența continuă de antigen *e* anunță prelungirea și cronicizarea hepatitei B, în timp ce prezența de anticorpi anti-*e* indică o evoluție favorabilă.

*Pe plan epidemiologic*, detectarea antigenului $HB_s$, ca și a celorlalte modificări serologice specifice, constituie teste extrem de utile pentru:

— depistarea hepatitei virale B și decelarea separată a acesteia;

— depistarea purtătorilor de virus hepatitic (aparent sănătoși) și controlul acestora (eliminarea dintre donatorii de sînge);

— dovedirea și altor modalități de transmitere: „neparenterale" și prin înțepături de insecte.

*Pe plan profilactic*, detectarea antigenului $HB_s$ servește la studiul

eficienței imunoglobulinelor și a vaccinurilor antihepatitice.

## STUDII DE CULTIVARE A VIRUSULUI HEPATITIC B ÎN CULTURI CELULARE ȘI TISULARE

Pînă în prezent nu dispunem de o tehnică și de rezultate sigure de cultivare a virusului B, prin pasaje în serie, în ciuda unor eforturi enorme, făcute de numeroși cercetători. Rezultatele de pînă acum au condus numai la o colecție de numeroase „virusuri candidate" (la titlul de virus hepatitic), aparținînd unor numeroși autori. În cap. 4, am prezentat o listă a așa-ziselor „virusuri candidate", precum si a numeroaselor cercetări efectuate în țara noastră de *Nicolau* și *Cajal* și colab. ca și de *László* la Tg. Mureș (55), pentru cultivarea virusurilor hepatitice.

În legătură cu virusul B, *László* consideră că tulpinile de virus pe care le-a izolat pe linii celulare Detroit-6 (VA) produc modificări citopatice identice cu acelea produse de antigenul Au, iar experiențele de imunoprecipitare cu seruri specifice, au confirmat identitatea serologică a tulpinilor cultivate cu antigenul Au (55). După opinia acestui autor, multiplicarea virusului hepatitic (virus defectiv) are nevoie de multiplicarea altui virus („helper"), de obicei un adenovirus (55).

O revistă generală a ultimelor încercări de cultivare a virusului hepatitic B a fost făcută recent de *Zuckerman* (56). Faptul că dispunem astăzi de markeri specifici ai virusului B (antigenul $HB_s$ și $HB_c$) permite un mai bun control al studiilor de cultivare.

*Culturi tisulare.* Unii autori au obținut modificări citoplasmice și nucleare, în culturi de celule hepatice de embrion uman, inoculate cu ser de la un donator bogat în antigen $HB_s$. Modificările au fost vizualizate prin tehnica cu anticorpi fluorescenți, în special în nucleul hepatocitelor. Aceste modificări nu au putut fi detectate decît pînă la al 6-lea pasaj.

Alți autori au raportat cultivarea virusului în celulele diploide umane, derivate din biopsiile hepatice obținute de la copii fără antigen Au, cu ocazia unor operații.

Toate aceste rezultate nu au fost confirmate de alți autori.

*Culturi în organe.* Plecînd de la concepția că celulele menținute în organul respectiv oferă un sistem de cultivare a virusului, identic cu cel din organism, s-a încercat cultivarea virusului hepatitic B și în fragmente de organe, ficat de embrion, ganglioni limfatici, inoculate cu seruri de la bolnavi cu antigen $HB_s$. Prezența de antigen B obținut pune însă probleme, dacă celula hepatică utilizată a fost sediul replicării virusului hepatitic. Noi cercetări sînt necesare pentru verificarea acestor rezultate și în special pentru obținerea în pasaje în serie (56).

O experiență deosebită au realizat *Batnavala* și *Payne* (57), care cu serurile de la 13 bolnavi cu hepatită virală B au inoculat frunze de tutun (Nicotina sylvestris), producînd modificări necrotice, care nu s-au obținut cu seruri aparținînd unor persoane sănătoase sau ale unor bolnavi cu ictere de altă natură.

## TRANSMITEREA EXPERIMENTALĂ LA OM ȘI LA ANIMALE A VIRUSULUI HEPATITIC B

Prin *inoculări la om* (voluntari), pe cale subcutanată, intradermică

sau intravenoasă de foarte mici cantităţi de ser ori de plasmă infecţioasă (0,0001 ml), s-a obţinut hepatita virală (de tip B) după o incubaţie de 60—160 de zile. Primele experienţe făcute între 1945 şi 1953 de a se transmite hepatita B pe cale digestivă, prin administrarea orală de cantităţi mari de material infecţios (1—10 ml) nu au dat rezultate autorilor (58). De asemenea, nu au dat rezultate nici inoculările cu filtrate de materii fecale, provenite de la bolnavi cu hepatită B. Aceste date pledau pentru absenţa virusului în scaunul bolnavilor cu hepatită virală B. Încercările de transmitere a bolii cu filtrat de secreţie nazofaringiană de la aceşti bolnavi nu au reuşit (cu o singură excepţie) (58). Un progres important în domeniul transmiterii umane a virusului hepatitic B l-au adus experienţele de la şcoala din Willowbrook efectuate de *Krugman* şi colab. (10, 59), relatate în cap. *4*.

Experienţele de transmitere umană au mai probat că *nu există o imunitate încrucişată între cele două tipuri de hepatită A şi B,* fiecare din acestea fiind urmată de o imunitate strict omologă. Tulpina MS-1 a fost identificată cu virusul A, iar tulpina MS-2 cu virusul B (experienţele de la Willowbrook) 10).

Aceste date experimentale au confirmat observaţiile epidemiologice efectuate în condiţii naturale, prin apariţia de hepatită virală B la persoanele care au suferit de hepatită virală A şi invers.

Diferenţierea imunologică dintre cele două tipuri de hepatită a rezultat din studiul profilaxiei cu gammaglobuline (standard), care protejează numai faţă de hepatita epidemică (tip A) şi nu protejează faţă de hepatita virală B.

Un *model animal* al hepatitei virale de tip B a constituit unul din obiectivele importante ale cercetărilor în hepatita virală. Numeroase eforturi au fost făcute în ultimii 25 de ani, fiind încercate numeroase specii de animale. Numai după ce s-au obţinut testele specifice pentru detectarea antigenului $HB_s$ şi a anticorpilor respectivi, s-a putut controla producerea bolii la unele primate. Încercările făcute de *Purcell,* de a infecta maimuţele Rhesus au dat unele rezultate, agentul infecţios fiind transmis în serie, de la un animal la altul. Totuşi, aşa cum observă *Barker* (60), maimuţa Rhesus este mai puţin sensibilă decît cimpanzeul la infecţia cu virus B, nefăcînd modificări biochimice şi histologice, ci numai serologice.

Observaţii în experienţele făcute între 1969 şi 1973 au arătat că cimpanzeii pot constitui *animalul model pentru hepatita virală B experimentală* (61, 62, 63). După *Barker* (60), inocularea cimpanzeilor seronegativi cu material infecţios provenit de la bolnavi cu hepatită virală B, duce în mod aproape inevitabil la producerea hepatitei experimentale. Astfel, după inocularea pe cale intravenoasă a 1 ml de ser nediluat, provenit de la un purtător cronic de antigen $HB_s$ (subtip *adr*), după 3 săptămîni de incubaţie, serul animalului devine pozitiv pentru antigenul $HB_s$, subtipul respectiv, rămînînd detectabil 3 şi 1/2 luni. Între a 9-a şi a 26-a săptămînă, creşte titrul transaminazelor şi apoi apar anticorpi anti-$HB_s$. În perioada bolii biochimice, biopsiile hepatice ale cimpanzeilor inoculaţi arată modificări histologice similare acelora din hepatita virală umană. Examenul electronooptic şi coloraţia imunofluorescentă a ţesutului hepatic pun în evidenţă antigenul $HB_s$.

După *Barker*, cimpanzeul este singurul animal la care s-a realizat o hepatită similară cu hepatita virală B a omului şi acest „model" experimental poate fi util în nume-

roase direcţii : studiul eficacităţii imunizării pasive şi active, studii imunopatogenice, sursă de reagenţi etc. Aşa cum obervă *Barker*, singura diferenţă între hepatita virală a cimpanzeilor şi hepatita virală umană este absenţa la maimuţă a formelor clinice severe, inclusiv a formei fulminante, observată la om (60).

## BIBLIOGRAFIE


1. **Dane S. D.** şi colab. — Virus-like particles in serum of patients with Au-Ag assoc. hepatitis, Lancet, 1970, I. 695.
2. **Almeida J. D.** şi colab. — New antigen-antibody system in Au-antigen positive hepatitis, Lancet, 1971, II, 1 225.
3. **Krugman S.** şi colab. — Characterization of MS-2 (hepatitis B) serum by electron microscopy, J. infect. Dis., 1974, 130, 416.
4. **Hirshman Gh.** — Integrator enzyme hypothesis of replication of hepatitis B virus. Lancet, 1975, II, 436.
5. **Blumberg B.** şi colab. — A „new" antigen in leukemic sera, J. Amer. med. Ass., 1965, 191, 541.
6. **Blumberg B.** şi colab. — „Au" antigen in Down's Syndrome, leukemia and hepatitis, Ann. interna. med., 1967, 66, 924.
7. **Prince A. P.** — Au antigen detected in blood during the incubation period of serum hepatitis, Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.), 1968, 60, 814.
8. **Okochi K., Muramaki S.** — Observation on Au antigen in Japanese, Vox Sarg. (Basel), 1968, 208, 1 667.
9. **Blumberg B.** şi colab. — Au antigen and hepatitis, J. Amer. med. Ass., 1969, 207, 1 895.
10. **Krugman S.. Giles J.** — Viral hepatitis : new light on an old disease, J. Amer. med. Ass., 1970, 212, 1 019.
11. **Balş M., Bocârnea C., Hagiescu Lucia** — Contribuţii recente la diagnosticul biologic al hepatitei virale, Referat general şi primele rezultate obţinute în România prin cercetarea antigenului Au, Viaţa med., 1970, 6, 251.
12. **Voiculescu M., State Doina, Roşca M.** — Cercetări asupra prezenţei antigenului Au şi a anticorpilor specifici la bolnavii de hepatită virală, Viaţa med., 1970, 15, 681.
13. **Belaşcu M.** — Antigenul Australia. Istoria unei descoperiri întîmplătoare cu urmări medicale fundamentale, Bistriţa, 1975.
14. **Blumberg B.** — L'antigène Australia, Nouv. Presse méd., 1974, 14, 859.
15. **Grenier B. şi colab.** — Nature et pathogenicité de l'antigene Au, Nouv. Presse méd., 1974, 14, 377.
16. * * * — Nomenclature of antigens associated with viral hepatitis type B. Comittee on viral hepatitis. Morb. and Mortal., 1964, 4, 29.
17. **Gerin J.** şi colab. — Biophysical and biochemical characterization of hepatitis B antigen, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 115.
18. **Almeida J., Waterson A. P.** — Hepatitis B antigen — an incomplete history, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 105.
19. **Dumitrescu S., Cruceanu A., Babeş V.** — Electron optical aspects of hepatitis antigen, Rev. Roum. Virol., 1974, 25, 179.
20. **Dreesman G.** şi colab. — Biophysical and biochemical properties of $HB_sAg$, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 123.
21. **Cossart Y.** şi colab. — Epidemiology of serum hepatitis, Brit. med. Bull., 1972. II, 149.
22. **Le Bouvier G.** — The heterogenity of Au-antigen, J. infect Dis., 1971, 123, 671.
23. **Kim C., Tilles G.** — Immunologic an electrophoretic heterogenity of Hepatitis assoc. antigen, J. infect. Dis., 1971, 123, 118.
24. **Le Bouvier G.** — Subtypes of hepatitis B antigen. Clinical revelance. J. infect. Dis., 1973, 79, 894.
25. **Iwarson S.** şi colab. — Subtypes of hepatitis B-Ag in blood-donors and post-transfusion hepatitis, Brit. med. J., 1973, I, 85.
26. **Soulier J. P., Courouce-Panty A. M.** — New determinants of $HB_sAg$, Vox Sang. (Basel), 1973, 25, 212.
27. **Holland P.** — Hepatitis B Ag subtypes, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 161.
28. **La Bouvier G.** — Serotypes of $HB_sAg$ : the problem of „new" determinants, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 165.
29. **Marmion B., Tonkin R.** — Control of hepatitis in dialysis units, Brit. med. Bull., 1972, II, 28.
30. **Feinman S.** şi colab. — Relation of HBsAg subtypes in Simptom-free carriers to geographic origin and liver abnormalities, Lancet, 1973, II. 867.
31. **Babeş V. T.** şi colab. — Investigation on HB Ag subtypes, Rev. Roum. Virol., 1975, 26, 147.

32. **Sabău Monica** şi colab. — Distribuţia subtipurilor antigenului B al hepatitei virale în cîteva judeţe din România, Bact. Virusol. (Buc.), 1976, 21, 17.
33. **State Doina** — Tehnicile de detectare şi implicaţiile practice ale Ag $HB_s$, Viaţa med., 1976.
34. *** — L'hépatite virale, Org. mond. Santé, Ser. Rapp. techn., 1975, 570, 13.
34 bis. **Schober A.** şi colab. — Probleme der Standardisierung der Au-Antigen-Bestimmung, Dtsch. med. Wschr., 1971, 42, 1 628.
35. **Leach J., Ruch B.** — Detection of hepatitis assoc. antigen by the Latex agglutination test, Brit. med. J., 1971, 4, 597.
36. **Kley S.** — Falsch-positive Ergebnisse mit dem Latex Fixation Test auf Au-Antigen, durch Medikamente, Dtsch. med. Wschr., 1972, 41, 1 547.
37. **State Doina** — Comunicare personală.
38. **Trepo Ch.** şi colab. — L'antigene de l'hépatite B. Intérêt clinique de sa detection par un dosage radioimmunologique en phase solide, Nouv. Prese méd., 1973, 2, 2, 339.
39. **Blaine Hollinger F.** şi colab. — Limitation of radioimmunossay for HBAg in reducing frequency of posttransfusion hepatitis, New Engl. J. med., 1973, 289, 383.
40. **Taylor P.** — Laboratory tests for Au-antigen and antibody, Brit. med. Bull., 1972, 28, 138.
41. **Lange W.** şi colab. — Der Nachweis von Hepatitis $HB_s$ Antigen mit dem Hepates, Dtsch. med. Wschr., 1976, 35, 1 273.
42. **Shae Nan-huang** — Structural and immunoreactive characteristics of hepatitis B core antigen, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 131.
43. **Hirschman Sh. Z.** şi colab. — DNA polymerase in preparation containing Au antigen, Lancet, 1971, I, 1 099.
44. **Kaplan M.** şi colab. — DNA polymerase assoc. with human hepatitis B antigen, J. Virol., 1973, 12, 995.
45. **Hirschmann Sh. Z.** şi colab. — Obs. on the core particle of hepatitis B virus and DNA polymerase, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 141.
46. **Robinson E.** — DNA and DNA polymerase in the core of the Dane particles, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 151.
47. **Hoofnagle H. J.** şi colab. — Antibody to hepatitis B virus core in man, Lancet, 1973, II, 869.
48. **Hoofnagle H. J.** şi colab. — Antibody to hepatitis B core antigen, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 179.
49. **Magnius L. O., Espmark J. A.** — New specificities in Australia antigen posible sera distinct from the le Bouvier determinants, J. Immunol., 1975, 109, 1 017.
50. **Magnius L. O.** — Characterization of a new-antibody system associated with hepatitis B, Clin. exp. Immunol., 1975, 20, 209.
51. **Nielsen J. O.** şi colab. — Incidence and meaning of the „e" determinant among hepatitis B antigen positive patients with acute and chronic liver diseases, Lancet, 1974, II, 913.
52. **Magnius L. O.** şi colab. — New antigen-antibody system. Clinical significance in long-term carriers of hepatitis B surface antigen, J. Amer. med. Ass., 1975, 231, 356.
53. **Eleftheriou N. E.** — Incidence and clinical significance of e antigen and antibody in acute and chronic liver diseases, Lancet, 1975, II, 1 171.
54. **Fay O.** şi colab. — The e antigen as an index of chronic hepatitis B virus infection, Gastroenterology, 1975, 68, 108.
55. **Laszlo I.** şi colab. — Studii comparative între antigenul Au şi virusurile izolate în hepatite, Rev. med. (Tg. Mureş), 1970, 3—4, 337.
56. **Zuckerman A.** — Tissus and organ culture studies of hepatitis B virus, Amer. J. med. Ass., 1975, 270, 197.
57. **Batnavala J., Payne Chr.** — Effects on plants of sera from patients with HBAg hepatitis, Lancet, 1973, I, 1 359.
58. **MacCallum F. O.** — Early studies on viral hepatitis, Brit. med. Bull., 1972, 28, 105.
59. **Krugman S.** şi colab. — Infection hepatitis: evidence of two distinctive clinical, epidem. and immunol. types of infection, J. Amer. med. Ass., 1967, 200, 365.
60. **Barker L.** şi colab. — Viral hepatitis, type B in experimental animals, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 189.
61. **Maynard E.** şi colab. — Hepatitis associated antigen in chimpanzees, J. infect. Dis., 1971, 123, 660.
62. **Lichter E. A.** — Chimpanzee antibodies to Australia antigen, Nature (Lond.), 1969, 224, 810.
63. **Barker L.** şi colab. — Transmission of type B Viral hepatitis to chimpanzees, J. infect. Dis., 1973, 127, 648.

# PATOGENIA HEPATITEI VIRALE DE TIP A*

Patogenia hepatitei virale este complexă, iar prin unele aspecte este încă incomplet lămurită. Astfel, modul de producere a leziunilor parenchimatoase este încă în discuţie, fiind incriminate mai multe mecanisme, ca şi explicaţia multiplelor posibilităţi lezionale, de la cele minime pînă la necroza completă a ficatului.

Progresele au fost întîrziate din cauza insuficientei cunoaşteri a virusurilor A şi B ale hepatitei virale, despre care se cunosc unele date satisfăcătoare, numai din ultimii ani, fără să se fi obţinut însă cultivarea acestora, iar realizarea bolii experimentale pe animale model s-a reuşit numai recent.

## MECANISMUL DE PRODUCERE ÎN HEPATITA VIRALĂ A

Mecanismul de producere în hepatita virală a fost studiat atît la hepatita umană experimentală, cît şi cu ocazia îmbolnăvirilor naturale de hepatită (mai ales în epidemii, constituind adevărate „experimente naturale"), ca şi la hepatita experimentală la animale.

### HEPATITA EXPERIMENTALĂ

*Hepatita experimentală umană.* Hepatita experimentală a fost realizată atît la adulţi (voluntari), cît şi la copii, în cadrul studiilor efectuate la şcoala de copii defectivi de la Willowbrook, După *Stockes* (1), pînă în 1953 studiile experimentale pe om însumau 1 500 de voluntari (fără nici un caz de deces). Experienţele de la şcoala de copii defectivi mintali din Willowbrook, efectuate de *Krugman* şi colab., începînd din 1956 (cu aprobarea Comitetului deontologic universitar al experimentării umane din statul New York) au adus date extrem de preţioase asupra „istoriei naturale" a hepatitei virale şi a diferenţierii celor două tipuri de hepatită (2).

*Hepatita experimentală cu virus A a fost obţinută la unele subprimate* şi anume cu virus A la maimuţe marmoset şi cu virus B la cimpanzei. Hepatitele unor animale determinate de virusuri specifice aces-

---

* Patogenia hepatitei virale B, în care fenomenele imunologice deţin un rol preponderent este redată în capitolul 8.

Elemente de patogenie sînt reluate în cap. *15* (*„Forme prelungite ale hepatitei virale"*) şi în cap. *16* (*„Stările posthepatitice"*), iar patogenia hepatitei virale maligne este redată în cap. *14* (*„Forme grave ale hepatitei virale"*).

tora (virusul hepatitei canine, virusul hepatitei murine, virusul hepatitei șobolanilor etc.) nu pot servi ca model de studiu pentru patogenia hepatitei umane, ci cel mult pot furniza simple date informative și comparative. Hepatitele acestor animale sînt provocate de virusuri complet deosebite de virusurile A și B ale hepatitei virale umane (3).

Așa cum afirmă *Bradley* (10), „o nouă eră în cercetările hepatitei A a început în 1973, cînd *Feinstone* și colab. au vizualizat virusul A sub forma unor particule sferice de 27 nm, în scaunul bolnavilor cu hepatita A, ceea ce a permis controlul obținerii bolii experimentale la maimuțele marmoset și la cimpanzei.

Primele transmiteri reușite ale hepatitei virale A la animale se datoresc lui *Deinhardt* și colab. (11), care în 1965 au obținut boala experimentală la maimuțele marmoset (vezi cap. 5). Maimuțele infectate pe cale orală cu tulpina MS-1 (virusul A) au dezvoltat după o incubație de 28—63 de zile, o boală subclinică manifestată prin : creșterea enzimelor serice, modificări histologice în ficat și apariția în scaun a paticulelor *Feinstone,* iar ulterior apariția de anticorpi specifici față de aceste particule. Boala s-a transmis în serie cu tulpina MS-1 sau CR-326, ambele tulpini fiind considerate ca aparținînd virusului A și fiind neutralizate de serul convalescenților de hepatită virală A.

Recent (1975—1976), *Maynard* și colab. (12), *Bradley* și colab. (10) au obținut hepatita virală A experimentală și la cimpanzei, care inoculați cu filtrat de scaun, conținînd particule virale de 27 nm, au făcut hepatită — clinic, biochimic și histologic — iar în scaun au fost vizualizate particule virale de 27 nm. *Cimpanzeul tinde să fie considerat ca un „animal model" pentru transmiterea hepatitei virale A.*

## INFECȚIA NATURALĂ CU VIRUSUL HEPATITIC A LA OM

Infecția cu virusul A se realizează, în mod natural, pe cale digestivă (calea uzuală) și incidental (rar) pe cale parenterală. Experimental, hepatita virală A s-a obținut prin ambele modalități de transmitere, folosindu-se diferite produse conținătoare de virus : filtrat de conținut intestinal, plasmă etc. După *Krugman* și colab. (4), *modul de transmitere nu afectează durata perioadei de incubație,* care a fost asemănătoare (31—41 zile), atît după administrarea pe cale orală, cît și după inocularea parenterală a produselor conținînd virus A. Experiențele de la Willowbrook *au mai demonstrat gradul înalt de contagiozitate al hepatitei virale A* (prin contact direct, prin alimente, apă), în timp ce *hepatita virală B necesită un contact mai intim pentru transmiterea digestivă.*

*Caracteristici imunologice.* Hepatita virală A este urmată de o *imunitate specifică, omologă.* În experiențele umane (pe voluntari), persoanele care au avut această hepatită nu s-au mai îmbolnăvit după inocularea cu virus B (tulpina MS-2) (4). Este evident că *nu există o imunitate încrucișată între cele două tipuri de hepatită.*

Modificările în proteinele plasmatice și ale activității transaminazelor se instalează mai rapid și mai intens, și durează mai puțin timp, în hepatita virală A, în comparație cu hepatita B. Comportarea imunoglobulinelor (IgM, IgG, IgA), în cursul hepatitei virale este deosebită de aceea din hepatopatia alcoolică (5). Wollheim (6) a constatat dife-

rențe distinctive în comportarea imunoglobulinelor și între hepatita A și B. Astfel, hepatita virală A se însoțește de o hipergammaglobulinemie de tip policlonal, cu *creșterea marcată a IgM*, în timp ce IgA sînt în cantitate normală, iar IgG sînt ușor crescute. S-a constatat o strînsă corelare între creșterea IgM și turbiditatea la timol. *În hepatita virală B, IgM este normală sau scăzută*, celelalte imuonglobuline avînd o comportare similară. Aceste aspecte arată că natura imunologică este diferită la cele două hepatite. Datele au fost confirmate și de *Giles* și *Krugman* (7), *Iwarson* și *Holmgren* (8) și *Ajkukewicz* și colab. (9). Aceștia din urmă consideră însă că modificările IgM, deși consistente, sînt de valoare îndoielnică în diagnosticul hepatitei.

*Alte deosebiri între hepatita A și B*. Experiențele de la Willowbrook au confirmat deplin existența a două tipuri de hepatită virală A și B, determinate respectiv de virusul A și de virusul B. În experiențele lui *Krugman*, s-au folosit două tulpini de virus complet diferite între ele: tulpina MS-1, identificată cu virusul A, și tulpina MS-2, identificată cu virusul B (4).

Durata incubației în hepatita experimentală de la Willowbrook a fost de 31—42 de zile, pentru hepatita de tip A. În hepatita experimentală de tip B, incubația a fost de 88—108 zile (după administrarea orală a virusului MS-2) și de 41—69 de zile (după administrarea parenterală a virusului MS-2).

Clinic, hepatita virală A, cu tot debutul acut și uneori sever, evoluează favorabil, fără a tinde spre cronicizare sau spre insuficiență hepatică acută (extrem de rar). În contrast, hepatita virală B are o evoluție mult mai severă, atît ca iminență de insuficiență hepatică acută și letalitate (1—10%), cît și prin proporția importantă de cronicizare și de trecere spre ciroză.

Epidemiologic, s-a constatat că ambele hepatite pot fi transmise atît oral, cît și parenteral. Hepatita virală A se transmite însă pe cale orală cu mai multă ușurință, fiind mult mai contagioasă, în sensul epidemic al cuvîntului („hepatită epidemică" propriu-zisă), în timp ce hepatita virală B se transmite mai rar pe cale orală, prin contact intim, calea cea mai frecventă fiind cea parenterală („hepatita sporadică").

## ROLUL FACTORULUI VIRAL

Modul de acțiune al virusului hepatitic A nu este bine cunoscut. După pătrunderea în organism, pe cale digestivă sau parenterală, virusul A invadează mai ales ficatul, unde se realizează și replicarea maximă. Virusul se află și în sînge, așa cum demonstrează infecțiozitatea acestuia, precum și variatele manifestări clinice, nu numai hepatice, dar și extrahepatice (vezi cap. *11*). Virusul se elimină în cantități apreciabile în tubul digestiv, unde poate fi vizualizat prin tehnica de inunoelectronoimunoscopie, sub forma particulelor virale de 27 nm, descrise de *Feinstone* și confirmate și de alți cercetători.

Virusul A a fost, de asemenea, izolat din ficatul și din bila cimpanzeilor cu hepatită experimentală de tip A.

În ceea ce privește modul de acțiune al virusului în ficat, se presupune că acesta determină leziuni ale hepatocitelor, printr-un *efect citopatic direct*. Dovada acestui efect patogenic direct lipsește însă pînă acum. Din această cauză, infiltrațiile inflamatorii ale stromei hepatice, considerate — tradițional —

ca un fenomen secundar, ar putea să constituie tot un fenomen primar, exprimînd un răspuns imun specific (13). Particularitățile antigenice ale virusului A, care declanșează alte reacții imunitare decît virusul B (așa cum s-a arătat mai înainte), constituie un factor important în patogenia și evoluția hepatitei virale A, în comparație cu hepatita virală B.

Rolul tipurilor și subtipurilor de virus hepatitic în patogenia hepatitei virale, existența unei „familii de virusuri hepatitice", așa cum au susținut încă din 1950 *Nicolau* și colab. (14), tinde să fie tot mai mult acceptată astăzi, în determinarea unor tablouri clinice și epidemii de hepatită, diferite între ele.

## FACTORI CARE ȚIN DE ORGANISMUL-GAZDĂ

### ROLUL FACTORILOR IMUNITARI

Numeroase date, rezultate din studiul bolii umane și al hepatitei experimentale la animale, s-au acumulat pentru a sugera că leziunile hepatice nu pot fi explicate numai prin acțiunea directă a virusului, *acesta fiind implicat și indirect, prin intermediul răspunsului imunitar al organismului*. Un mecanism imunopatogenic (mult mai bine studiat și cunoscut în hepatita B) ar interveni și în patogenia hepatitei A. Astfel, producerea formei maligne de hepatită, cu comă, ar apărea din cauza unui răspuns imunologic excesiv al organismului, fie prin formarea de anticorpi serici, rezultînd complexe imune alcătuite din *antigen viral* + *imunoglobuline* + *complement*, cu efect citotoxic, fie prin acțiunea unor *limfocite sensibilizate*, cu efect nociv pe hepatocite. Se admite că mecanisme imunopatologice, aparținînd atît imunității umorale, cît și celei celulare, intervin în patogenia acestei hepatite, ca și în hepatita B (vezi cap. *8*). Experimental, s-a obținut transformarea hepatitei acute canine în hepatită subacută și cronică prin imunizarea pasivă cu ser hiperimun (15).

Complexele imune circulante sînt considerate responsabile și de unele manifestări extrahepatice ale bolii, cum sînt acelea de tip „boala serului" (artralgii, erupții, febră, edeme), care apar în perioada preicterică a hepatitei.

În imunologia hepatitei virale, trebuie deci reținute nu numai aspectele protectoare ale imunității, *dar și aspectele imunopatologice ale răspunsului imun al organismului*, care constituie — probabil — factorul cel mai important în deznodămîntul final al procesului hepatitic.

### ROLUL ALTOR FACTORI INTRINSECI

*Rolul factorilor genetici* este examinat în capitolul *9*, din care rezultă importanța care trebuie acordată, în perspectivă, cercetării *tipurilor de histocompatibilitate* (HL-A), pentru evaluarea evoluției și prognosticului hepatitei la fiecare bolnav, în funcție de antigenul major de histocompatibilitate. În prezent, se cunoaște o incidență crescută de HL-A8 și HL-A1, în formele de hepatită agresivă.

*Vîrsta*. Omul este receptiv la hepatita virală la orice vîrstă. Aparenta rezistență a unor persoane mature este determinată de o *imunizare ocultă, prin infecții subclinice sau prin forme anicterice ale hepatitei* (care formează la copii peste 50% din cazurile de hepatită virală).

Toate observațiile clinice arată că *hepatita evoluează mai grav la sugar*. Așa cum au demonstrat studiile efectuate în Spitalul clinic de

boli infecţioase „Colentina" de *Silvia Bruckner* şi colab., în 1962 (16), de *Taindel* şi colab. (17), în 1973, mortalitatea la sugar a fost de 8—17% față de mortalitatea globală de 0,8% pentru toate vîrstele. La copii şi la tineri, mortalitatea prin hepatită virală este cea mai redusă.

*Mortalitatea crește la vîrstnici,* pentru rațiuni încă incomplet lămurite: tare organice sau (și) — probabil — potențialul redus de regenerare hepatică. După *Gavrilă* și colab. (18), mortalitatea a fost între 1956 și 1958 de 3,5% la bolnavii în vîrstă de peste 50 de ani, deci aproape dublă față de aceea survenită la tineri. O constatare similară a făcut *Titov* (19), la bolnavii de hepatită vîrstnici (peste 60 de ani), la care a constatat o mortalitate de 4—6 ori mai mare decît la bolnavii tineri.

*Hormonii și hepatita.* Între starea hormonală și evoluția bolilor hepatice sînt cunoscute de mult interrelații cu influență reciprocă. Deși tulburările hormonale nu creează o receptivitate crescută față de hepatită, ele influențează, în mod sigur, evoluția hepatitei virale, a hepatitei cronice și a cirozei hepatice.

Astfel, hipertiroidismul și tireotoxicoza se însoțesc de o evoluție mai severă a hepatitei. Hiperfoliculinemia și administrarea de estrogeni pot agrava evoluția bolilor hepatice (19). Se cunoaște, din clinică, posibilitatea apariției icterului sau exacerbarea acestuia, la ciroticii care primesc întîmplător hormoni estrogeni (injecții sau implant). Într-o experiență pe 31 de persoane, administrarea de estradiol și de estriol a avut ca rezultat că 50% din aceste persoane au prezentat valori crescute de fosfatază alcalină și de BSP (retenție pînă la 30%) (20). Observații clinice pledează pentru o evoluție mai severă a hepatitei la climacteriul feminin. Un exces de estrogeni contribuie și la retenția hidrosalină (pe lîngă hiperaldosteronism).

Funcția ficatului de a inactiva estrogenii (prin conjugare cu glicuronizii) este profund afectată, mai ales în hepatita cronică și în ciroză, unde excesul de estrogenemie se însoțește la bărbați de ginecomastie, atrofie testiculară, pierderea de libido, infertilitate, modificări în distribuția părului (dispariția în axile) și cutanată (hiperemie palmară, steluțe vasculare). O sinteză actuală a acestei probleme a fost făcută recent de *Kley* și colab. (21).

Este cunoscut, de asemenea, hiperaldosteronismul din bolile hepatice cronice, din cauza unei producții în exces sau a unei inactivări defectuoase din partea ficatului.

Starea funcțională a *glandei suprarenale* a fost mult studiată în cursul hepatitei virale. În mod constant, se constată *diminuarea excreției urinare de 17-cetosteroizi*, sub forma unui net paralelism între scăderea acestora și gravitatea hepatitei (21, 23, 24). Scăderea eliminării de 17-cetosteroizi este determinată, în mare parte, de insuficiența hepatică, constituind un test destul de fidel al acesteia (22, 23), și mai puțin de deficitul funcțional al corticosuprarenalei. Este cunoscut faptul că 17-cetosteroizii sînt un produs de inactivare și de conjugare hepatică a 95% dintre steroizii androgeni de origine corticosuprarenală și testiculară.

## ROLUL UNOR FACTORI EXTRINSECI

*Corticosteroizii.* Studiile experimentale cu virusul hepatitei murine au arătat că tratamentul cu corticosteroizi determină creșterea morbidității, a mortalității și a severității necrozei hepatocelulare, precum și stimularea multiplicării virale în

ficat și în țesuturi limfoide (3), după cum arată *Sabesin* și *Koff* (3), sintetizînd rezultatele mai multor autori. Efectul „proinfecțios" al cortizonului se explică prin *favorizarea replicării virale în celulele Kupffer, alterarea funcției sistemului reticuloendotelial* și *inhibarea producerii de interferon*. Recent, s-au adus date promițătoare pentru rolul interferonului în tratamentul hepatitei cronice cu virus B (25). Corticosteroizii scad sau suprimă imunitatea celulară în hepatita umană, ceea ce restrînge și mai mult utilizarea corticosteroizilor în terapeutica hepatitei virale.

*Rolul infecțiilor supraadăugate*. Un factor important în agravarea hepatitei virale, mai ales la copil, îl constituie suprainfecțiile virale (rujeolă, varicelă, oreion, viroze respiratorii) și cele bacteriene (streptococice, stafilococice), din secțiile de copii. Așa cum au arătat studiile clinice efectuate în Clinica de boli infecțioase — Pediatrie din București de *Silvia Bruckner* și colab. (26, 27), infecțiile supraadăugate contribuie la prelungirea, și uneori la agravarea bolii, ca și la creșterea proporției de recrudescențe (vezi cap. *19*, „Hepatita la copil"). Suprainfecția cu varicelă s-a însoțit, cel mai des, de agravări și recrudescențe.

Alți autori (28, 29) au adus probe că *lambliaza* contribuie la prelungirea evoluției hepatitei virale. Infecțiile bacteriene ale căilor biliare constituie un alt factor agravant. După *Kelemen* și colab. (30), enterobacteriaceele ar juca un rol important în patogenia hepatitei virale, prin modificarea microflorei normale (bacterioliză) și eliberarea de cantități mari de endotoxină solubilă, care ar bloca sistemul reticuloendotelial, cu rol important în imunitate.

*Factorii hepatotoxici* bine cunoscuți, cum sînt alcoolul (etilismul cronic), diferitele substanțe toxice industriale (compuși organici sau anorganici), acționînd prin intoxicații incidentale sau cronice, precum și numeroasele medicamente hepatotoxice, cu efect toxic direct sau colestatic, contribuie la evoluția severă a hepatitei virale (vezi cap. *11, 12, 13, 14, 15*).

## MODIFICĂRILE FIZIOPATOLOGICE ÎN FORMA COMUNĂ A HEPATITEI VIRALE *

Modificările fiziopatologice, produse în cursul hepatitei virale, sînt complexe, ele fiind — în primul rînd — rezultatul leziunilor celulare hepatice, în variate grade, care conduc la alterarea numeroaselor funcții deținute de ficat. *Produsele metabolice toxice, rezultate din această alterare, contribuie la mecanismul leziunilor hepatice, concomitent cu acțiunea directă a virusului și a mecanismelor imunopatologice.*

La acestea — în mod secundar — se adaugă și alți factori, care țin de afectarea căilor biliare.

### TULBURĂRILE FUNCȚIEI BILIARE

Sindromul de retenție biliară, exprimat prin icterul tegumentelor și mucoaselor, survine de obicei în cursul hepatitei virale. Excepție fac formele anicterice, a căror proporție este evaluată la 30—50% (ori și peste) din cazuri. Icterul este prezent, dacă nivelul bilirubinemiei depășește 1—1,5 mg%.

Icterul în hepatita virală are la bază un mecanism complex și mult

* Fiziopatologia formelor severe și a comei hepatice din hepatita virală este redată în cap. *14*.

discutat, ca și mecanismul secreției biliare, asupra căruia există mai multe ipoteze sau „teorii". *Pavel* admite un mecanism denumit de el „filtrație-resorbție", care decurge astfel : pigmenții biliari, preformați în sistemul reticuloendotelial și mai ales în celulele Kupffer, ating spațiile Disse și canaliculele biliare. Pe măsură ce filtratul progresează în aceste spații și canalicule, pigmenții sînt concentrați prin resorbția apei de către celula hepatică. Rezultă astfel o concentrație în pigmenți, similară bilei. Autorul a observat existența unor comunicări între spațiile Disse și canaliculele biliare (31, 32), dar pe care alți cercetători nu le recunosc. In această concepție, hepatocitele ar avea numai rolul de pompă aspiratoare și de concentrare a filtratului inițial, iar icterul s-ar produce printr-o inhibiție a acestui mecanism (33).

Majoritatea părerilor actuale admit că bila este rezultatul unei secreții active, realizată de hepatocit, în timp ce în caniculii biliari domină procesul de absorbție.

Icterul în cursul hepatitei poate fi accentuat și durata lui prelungită, prin tulburări funcționale ale căilor biliare extrahepatice astfel : scăderea activității de concentrație a veziculei biliare ; modificări de tonus și de kinetică ale veziculelor biliare (hipertonie și hiperkinezie sau hipotonie și hipokinezie) ; iritații reflexe de cauză apropiată (angiocolită sau alte procese inflamatorii de vecinătate) ; spasm al sfincterului Oddi, secundar unei coledocite sau duodenite, mecanism pus în evidență în 1930 de *Nanu-Muscel* și *Pavel* (34) ; infecții acute sau cronice ale căilor biliare (angiocolite, coledocite).

O formă particulară de retenție pigmentară în hepatită este aceea realizată prin colestază intrahepatică : *icterul colestatic*, care complică și prelungește evoluția hepatitei. Colestaza intrahepatică este determinată de un proces biologic complex, asupra căruia există păreri divergente, fiind atribuită atît unor factori funcționali, care țin de celula hepatică (inhibiția secreției biliare), cît și unor factori mecanici (inflamație și trombi biliari). Clinic, este important faptul că icterul colestatic prelungește și agravează evoluția hepatitei, așa cum au arătat observațiile noastre în clinică și îndeosebi studiul făcut de *I. Dancu* (35), precum și de alți autori (36) (vezi cap. *13*).

## TULBURĂRI ÎN DIVERSE METABOLISME

*Tulburări în metabolismul proteinelor*. În ficat, se realizează sinteza unor proteine importante pentru organism. În cursul hepatitei, apar modificări în repartiția proteinelor serice, prin scăderea sintezei albuminei și creșterea globulinelor. Acest aspect de „disproteinemie" își găsește aplicarea în testele de diagnostic respective (timol, Takata-Ara etc.). Cu cît leziunile hepatice sînt mai pronunțate, cu atît albumina serică este mai scăzută.

Ficatul deține un rol preponderent și în elaborarea alfa- și beta-globulinelor, care cresc mai ales în tendința la cronicizare.

În hepatita virală de tip A, apar modificări ale imunoglobulinelor, în sensul unei hipergammaglobulinemii de tip policlonal, cu creșterea marcată de IgM, în timp ce IgA rămîn în limite normale, iar IgG cresc ușor. În hepatita de tip B, IgM rămîn în limite normale sau sînt scăzute (corelat cu testul la timol, care rămîne normal mult timp în evoluția acestei hepatite).

În privința lipoproteinelor, se constată o scădere a alfa-lipoprotei-

nelor și o creștere a beta-lipoproteinelor, modificări care regresează odată cu vindecarea bolii (37). Creșterea lipoproteinelor, ca și a IgM, se corelează cu pozitivarea precoce a reacției de turbiditate la timol (în hepatita A).

În formele severe de hepatită, cu mare necroză hepatică, aminoacizii, proveniți din desfacerea proteinelor din organism, nu mai pot fi sintetizați în ficat sub formă de proteine și sînt eliberați în cantități mari în sînge și în urină (leucină, tirozină, cistină, metionină, valină, glicocol, acid glutamic). Cresc, de asemenea, produsele de dezintegrare proteică, cum sînt amoniacul și alte substanțe toxice pentru organism. Creșterea aminoacidemiei, în formele severe de hepatită, a fost semnalată de cercetări mai vechi și confirmată de altele mai noi (38, 39).

*Tulburări în sinteza factorilor de coagulare.* Ficatul deține un rol important în sinteza unor proteine plasmatice, care participă la procesul de coagulare: fibrinogenul (factorul I), protrombina (factorul II), proaccelerina (factorul V), proconvertina (factorul VII), globulina antihemofilică (factorul VIII), factorul Christmas (IX) și factorul Stuart (X). Factorii cei mai afectați în insuficiența hepatică din hepatita acută sînt: factorii II, V, VII și IX. Alterările acestor factori se exprimă, cel mai ușor în clinică, prin *timpul de protrombină* și *concentrația de protrombină,* a cărei scădere sub 50% constituie un semn fidel de gravitate și de prognostic grav imediat în hepatita virală acută.

În cursul hepatitelor severe, pot să apară și alte tulburări de coagulare, prin creșterea de consum și apariția sindromului de *coagulare diseminată intravasculară* și fibrinoliză secundară (vezi fiziopatologia comei hepatice, la cap. 14).

*Tulburări în metabolismul lipidelor.* Rolul ficatului în metabolismul lipidelor (acizi grași, trigliceride, colesterol) se manifestă în cursul hepatitei virale acute, între altele, prin *scăderea colesterolului total,* mai ales a fracțiunii esterificate a colesterolului ca rezultat al diminuării funcției globale hepatice. În mod normal, 60% din colesterolul seric este esterificat. În cursul hepatitei virale acute, raportul colesterol esterificat/colesterol total scade în primele 3 zile de boală și rămîne scăzut în formele cu tendință de cronicizare (valoare prognostică). *Trigliceridele* cresc semnificativ în primele 3 săptămîni de hepatită virală acută, pentru a ajunge la normal în a 4-a săptămînă.

În caz de colestază, crește colesterolemia și în ser apare o lipoproteină anormală, denumită *lipoproteina „X"*.

*Tulburări în metabolismul glucidelor.* Rolul important al ficatului în metabolismul glucidic nu se manifestă, cum ar fi fost de așteptat, printr-o hipoglicemie în hepatita virală acută. Cazurile de hipoglicemie constituie o raritate (40).

Tulburările în metabolismul hidrocarbonatelor se exprimă prin apariția de curbe patologice ale glicemiei sau de slabă utilizare a glucozei. Utilizarea galactozei este serios afectată (testul de toleranță la galactoză). După *Kelemen* și colab., în hepatită crește cetonemia, din cauza tulburării metabolismului glucidic și probabil din cauza vărsăturilor (41).

*Tulburări în metabolismul apei și al electroliților.* În hepatita virală s-a apreciat că, în general, există o retenție hidrică și sodică în perioada de stare, iar cu declinul bolii se produce o criză poliurică, cu eliminarea crescută de apă și de sodiu. Unii autori au descris, pe lîngă această stare de „edem infraclinic"

sau de „edem frust“, *forma de hepatită edematoasă,* cu epanșamente hidrice în seroase (pleură, peritoneu), în funcție de gradul de retenție hidrică. Aceste fenomene aparțin însă unor forme particulare și mai severe de hepatită sau celor cu tendință la cronicizare.

Cercetări făcute în Clinica I de boli infecțioase din București de *L. Păun* (42) au arătat că, în forma comună de hepatită virală, nu se constată o retenție hidrică — apa totală rămînînd nemodificată — ci numai o tulburare de repartiție a apei între sectoarele hidrice, prin creșterea lichidului extracelular. Această creștere poate fi determinată de permeabilitatea crescută a membranei celulare sau de o tulburare în secreția corticosteroizilor. S-a mai constatat o *creștere a potasemiei,* eliminarea urinară de aldosteron fiind păstrată în limite normale. Păstrarea unui metabolism hidroelectrolitic normal este asigurată de integritatea funcțională a rinichiului (42). Alți autori au constatat, de asemenea, un răspuns identic la diureza provocată cu apă, la bolnavii de hepatită virală acută, în comparație cu normalul (43). *Tudor* și colab. (44) au constatat, de asemenea, o *hiperpotasemie* în cursul hepatitei virale acute și o încărcare de durată în acest electrolit prin testul hiperpotasemiei provocate, tulburări pe care le atribuie unei insuficiențe a corticosuprarenalei.

În formele severe de hepatită virală, ca și în hepatitele cronice și în ciroze, se produce *creșterea aldosteronului* (insuficient catabolizat de ficat), cu retenție hidrică și de sodiu — situație denumită și aldosteronism (secundar) hepatogen (45).

*Tulburări în metabolismul unor minerale.* În hepatita virală acută, se produce o creștere importantă și prelungită a *fierului seric,* care provine probabil din necroliza celulelor hepatice și poate din cauza creșterii resorbției fierului din tractul intestinal. *Cupremia,* de asemenea, crește în cursul hepatitei virale acute.

## MODIFICĂRILE ENZIMELOR CONTROLATE DE FICAT

Modificările acestor enzime exprimă, de asemenea, lezarea celulei hepatice. Printre acestea, cele mai reprezentative (și mai utilizate în clinică) sînt următoarele: *transaminaza glutamicpiruvică* (TGP) și *transaminaza oxalacetică* (TGO), care sînt eliberate în sînge în cantități foarte mari, ca rezultat al leziunilor hepatice. Concomitent, cresc în sînge și *alte enzime,* ca: sorbitol-dehidrogenaza, ornitincarbamiltransferaza, guanindezaminaza, arginaza; aceste enzime sînt utilizate, de asemenea, în diagnosticul hepatitei virale.

*Fosfataza alcalină* este o enzimă eliberată nu numai de ficat, dar și de alte țesuturi (osos, muscular, plămîn, rinichi), fiind controlată de ficat prin excretarea ei în arborele biliar (valori normale: 4 unități Bodanski sau 3—13 U. King-Armstrong). Niveluri ridicate ale fosfatazei alcaline apar în icterul mecanic prin obstrucție extrahepatică, dar și în colestaza intrahepatică din cursul hepatitei virale (forma colestatică) sau în icterele medicamentoase.

## AFECTAREA FUNCȚIEI DETOXIFIANTE A FICATULUI

Alterarea acestei funcții se exprimă prin prezența și acumularea de substanțe toxice, rezultate din tulburarea metabolismului hepatic, în special din deficiența de neutralizare a lor. Cel mai util test de apreciere a funcției detoxifiante a

ficatului este *testul cu bromsulftaleină* (BSP), introdus de *MacDonald*, în 1938, prin injectarea intravenoasă de 5 mg de colorant/kilocorp și măsurarea cantității reținută în sînge după 45 de minute. O retenție de 5% este considerată ca valoare normală maximă.

★

Complexitatea factorilor care intervin în patogenia hepatitei virale și a manifestărilor fiziopatologice rezultă din cele expuse mai sus. În funcție de gradul și de ponderea cu care intervin acești factori (tipul de virus, răspunsul imun și starea organismului-gazdă), rezultă marea varietate a spectrului clinic al hepatitei virale, *de la formele cele mai ușoare, la tabloul fiziopatologic al marei drame hepatice, realizată la maximum în hepatita malignă, cu evoluție fulminantă* (vezi cap. *14*).

Experiența clinică și epidemiologică au arătat însă că hepatita virală de tip A realizează extrem de rar acest tablou grav de hepatită cu evoluție fulminantă spre comă, care survine — aproape exclusiv — numai în hepatita virală de tip B.

## BIBLIOGRAFIE


1. **Stokes J.** — Viral hepatitis, Amer. J. med. Sci., 1953, aprilie, 349.
2. **Krugman S., Giles J.** — Viral hepatitis. New light on an old disease, J. Amer. med. Ass., 1970, 212, 1 019.
3. **Sabesin S., Koff R.** — Pathogenesis of exper. viral hepatitis, New Engl. J. Med., 1974, aprilie și mai, 944 și 996.
4. **Krugman S., Giles J., Hammond J.** — Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive, clinical, epidemiological and immunological types of infection, J. Amer. med. Ass., 1967, 200, 365.
5. **Lee F. I.** — Immunoglobulins in viral hepatitis and active alcoholic disease, Lancet, 1965, II, 1 043.
6. **Wollheim R. A.** — Immunoglobulins in the course of viral hepatitis, Acta. med. scand., 1968, 183, 473.
7. **Giles J., Krugman S.** — Viral hepatitis: Immunologic response, J. Amer. med. Ass., 1969. 208, 497.
8. **Iwarson S., Holmgren J.** — Patterns of immunoglobulins in acute viral viral hepatitis, J. infect. Dis., 1972, 125, 178.
9. **Ajdukiewicz A.** și colab. — Immunological studies in an epidemic of infective, short-incubation hepatitis, Lancet, 1972, I, 803.
10. **Bradley D.** și colab. — Isolation and characterization of hepatitis A virus, Amer. J. clin. Path., 1976, 65, 876.
11. **Deinhardt F.** și colab. — Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys, J. exp. Med., 1967, 125, 673.
12. **Maynard J.** și colab. — Preliminary studies of hepatitis in chimpanzees, J. infect. Dis., 1975, 131, 194.
13. **Novoslavski A.** — Pathogenesis of hepatitis A and B, Oficiul regional pentru Europa al O.M.S., Working Group en Viral Hepatitis, București, 15—29. VIII. 1975.
14. **Nicolau St., Cajal N.** — Interpretarea pluralității hepatitelor epidemice inframicrobiologice, Stud. Cercet. Inframicrobiol., 1955, 3—4, 325.
15. **Morris Q.** și colab. — Exchange transfusion treatment of fulminating canine viral hepatitis: the role of the specific antiviral antibody, Gastroenterology, 1971, 61, 885.
16. **Bruckner Silvia** și colab. — Aspecte clinice și epidemiologice ale hepatitei virale epidemice la copil, Pediatria (Buc.), 1962, 3, 215.
17. **Taindel Cl.** și colab. — Aspecte clinico-evolutive ale hepatitei virale la copil în anul 1973, Com: Soc. Pat. Inf., București, 21.XI.1974.
18. **Titov M. B.** — (Hepatita infecțioasă la persoanele vîrstnice), Sovetsk. Med., 1968, 3, 47.
19. **Milcu Șt. M., Pitiș Marcela** — Endocrinologie clinică, Ed. didactică și pedagogică, București, 1975.
20. **Mueller N., Kappas A.** — Influence of Estradiol and Estriol on hepatic disposal of BSP in man, J. clin. Invest., 1964, 43, 1 905.
21. **Kley H.** și colab. — Leberzirrhose und Hyperöstrogenismus, Dtsch. med. Wschr., 1976, 35, 1 295.

22. **Buşilă Vl.** şi colab. — Eliminarea spontană a 17-cetosteroizilor, test biologic în hepatita epidemică, Timişoara med., 1958, 3—4, 205.
23. **Buşilă Vl.** şi colab. — Studiul corelativ între eliminarea 17-cetosteroizilor şi evoluţia hepatitei epidemice, Microbiologia (Buc.), 1960, 3, 235.
24. **Krutskih E. V.** — (Funcţia suprarenalelor în boala Botkin şi în cirozele hepatice), Ter. Arckh., 1961, 3, 83.
25. **Greenberg H.** şi colab. — Effect of human leucocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis, New Engl. J. Med., 1976, 295, 517.
26. **Bruckner Silvia** şi colab. — Rolul suprainfecţiilor bacteriene în evoluţia hepatitei epidemice, Med. internă (Buc.), 1962, 4, 423.
27. **Bruckner Silvia** şi colab. — **Rolul suprainfecţiilor virotice în evoluţia hepatitei epidemice la copil, Med. interna (Buc.), 1963, 2, 179.
28. **Tudor V.** şi colab. — Lambliaza — factor de evoluţie prelungită a hepatitei epidemice, Med. interna (Buc.), 1960, 1, 33.
29. **Negomireanu T., Gorgan V., Pîrvu C.** — Influenţa reciprocă dintre infecţia cu Giardia şi hepatita epidemică. Microbiologia (Buc.), 1972, 5, 443.
30. **Kelemen L.** şi colab. — Studiul rolului bacteriilor din familia Enterobacteriaceae în etiopatogenia hepatitei epidemice, Rev. med. (Tg. Mureş) 1963, 4, 437.
31. **Pavel I.** — La sécrétion biliaire pigmentaire, Acta gastroent. belg., 1958, 3, 127.
32. **Pavel I.** — Fiziopatologia simptomului icter din cursul hepatitei epidemice, Med. interna (Buc.), 1961, 8, 1 109.
33. **Pavel I.** — Les ictères dus aux mecanismes fonctionnels, Rev. int. Hépat, 1966, 8, 1 429.
34. **Nanu-Muscel I., Pavel I.** — Le spasme du sphincter d'Oddi, cause de certains ictères prolongés, Presse méd., 1930, 38, 1 260.
35. **Dancu I.** — Cercetări privind etiopatogenia, diagnosticul şi tratamentul icterelor prin colestază inrahepatică acută, Teză de doctorat, I.M.F., Bucureşti, 1971.
36. **Buşilă V., Dragomirescu M.** — Aspecte fiziopatologice în hepatita epidemică colostatică, Rev. med.-chir. (Iaşi), 1961, 1, 41.
37. **Vogt N., Engelhardt A.** — Das Lipoproteinmuster akuter und chranoschen Leber-Krankheiten, Dtsch. med. Wschr., 1975, 42, 2 156.
38. **Boeru V.** şi colab. — Dozarea aminoacizilor liberi în hepatita epidemică, Stud. Cercet. Inframicrobiol., 1956, 1—2, 93.
39. **Portocală R.** şi colab. — Cromatografia aminoacizilor în serul bolnavilor de hepatită epidemică, Stud. Cercet. Inframicrobiol., 1957, 1, 29.
40. **Lindner W.** — Hypoglykämie bei Virus Hepatitis, Műnch. med. Wschr., 1975, 20, 855.
41. **Kelemen L.** şi colab. — Cetonemia în hepatitele acute, Med. interna (Buc.), 1957, 4, 569.
42. **Păun L.** — Contribuţii la studiul metabolismului hidroelectroliţilor în forma comună a hepatitei virale, Teză de doctorat, I.M.F. Bucureşti, 1963.
43. **Popper S.** şi colab. — The diuretic response to administered water in patients with liver disease, Arch. int. Med., 1959, 103, 746.
44. **Tudor V.** şi colab. — Date asupra metabolismului potasiului în hepatita epidemică, Stud. Cercet Inframicrobiol., 1958, 2, 207.
45. **Kuntz E.** — Hepatogener (sekundärer) Aldosteronismus, Münch. med. Wschr., 1974, 116, 1 021.

# 8

# PATOGENIA ŞI IMUNOPATOGENIA HEPATITEI VIRALE DE TIP B

Cunoştinţele pe care le deţinem astăzi asupra patogeniei hepatitei virale de tip B sînt mult mai bogate, în comparaţie cu hepatita virală de tip A, ca urmare a datelor de care dispunem în prezent asupra structurii şi ultrastructurii virusului B (antigenul $HB_s$, antigenul $HB_c$, antigenul „*e*") şi asupra semnificaţiilor patogenice, clinice şi epidemiologice ale acestora. Identificarea acestor antigene, ca şi a anticorpilor specifici, a permis o mai bună conturare a tuturor variantelor evolutive subclinice şi clinice, care rezultă din infecţia cu virusul B. Aceste date s-au obţinut atît din studiul hepatitei virale experimentale, realizată la om şi la subprimate (cimpanzei), cît şi din studiul bolii naturale la om, prin variate tehnici de laborator.

## HEPATITA VIRALĂ B EXPERIMENTALĂ

La om, un aspect remarcabil în producerea experimentală a hepatitei virale B este faptul că sînt necesare *numai infime cantităţi de material infecţios: mai puţin de 0,001 ml de ser, conţinînd virusul hepatitei B* (1). După *Shulman* (2), hepatita virală B se poate transmite cu 1 ml de plasmă din diluţia 1/10 000—1/10 000 000. *Se apreciază că testul biologic al transmiterii la om este de* $10^6$, *mai sensibil decît metoda cea mai sensibilă de laborator pentru decelarea antigenului Au* (2). Aceste observaţii se corelează cu acelea care estimează numărul particulelor Dane (virionul B) la $10^8$—$10^9$ pe ml de ser la purtătorii cronici de antigen $HB_s$.

Hepatita virală de tip B a fost realizată la om incidental (şi involuntar), cu ocazia administrării unor vaccinuri, conţinînd ca excipient ser uman (vaccinul împotriva febrei galbene, vaccinul împotriva febrei papataci) sau a unor seruri de convalescent, provenind de la purtători de virus hepatitic B, de unde şi denumirea iniţială de „hepatită serică".

Experimental, o serie de autori au realizat hepatita virală B la om, pe adulţi voluntari, precum şi pe copii defectivi mintali de către *Krugman* şi echipa sa, la şcoala din Willowbrook (3).

În experienţele de la Willowbrook, hepatita virală obţinută cu tulpina de virus denumită MS-2 s-a dovedit a fi de tip B, avînd o incubaţie de 55—90 de zile. În adminis-

trarea pe cale orală (0,5 ml ser infecţios), *perioada de incubaţie a fost mai lungă, variind între 88 şi 108 zile*, în timp ce în administrarea virusului pe cale parenterală (0,25 ml de ser infecţios intramuscular), *perioada de incubaţie a fost mai scurtă variind între 41 şi 69 de zile* (3). În ceea ce priveşte modificările proteinelor serice, exprimate prin testul de turbiditate la timol, acesta a fost normal în primele 2 săptămîni ale bolii, crescînd uşor ulterior. Activitatea transaminazelor a crescut gradat şi a persistat prelungit.

Remarcabil în experienţele de la Willowbrook a fost faptul că s-a demonstrat încă de atunci (1963—1965) *transmiterea hepatitei virale B pe cale orală* (3), în contradicţie cu opinia care a prevalat multă vreme, după care această hepatită ar fi transmisibilă numai pe cale parenterală. Transmiterea pe cale orală a hepatitei virale B fusese semnalată şi de *Mirrick* şi *Shank* (4), care, într-o epidemie de 272 de cazuri de hepatită serică, au înregistrat alte 30 de cazuri de boală în aceeaşi colectivitate, la persoane fără inocularea incriminată, dar în contact intim cu ceilalţi. În ultimii ani, s-au adus numeroase probe despre transmiterea neparenterală a hepatitei virale B, revizuindu-se complet vechea concepţie.

Experienţele lui *Krugman* au mai demonstrat deosebirea importantă, de ordin imunologic, între hepatita virală MS-2 (hepatita de tip B) şi hepatita virală MS-1 (hepatita de tip A) care nu imunizează reciproc, una faţă de alta (imunitate strict omologă).

*Cimpanzeul constituie animalul model pentru hepatita virală B experimentală* (5). Inocularea cimpanzeilor receptivi (seronegativi) cu material infecţios de la bolnavii de hepatită B duce — în mod aproape constant — la producerea unei hepatite subclinice. După inocularea intravenoasă a 1 ml de ser de la un purtător cronic de $HB_s$ şi după o incubaţie de 3 săptămîni serul animalului devine pozitiv pentru antigenul $HB_s$, care poate fi decelat în continuare încă aproximativ 3 luni şi jumătate. Între a 9-a şi a 26-a săptămînă, creşte titrul transaminazelor şi apoi apar anticorpi anti-$HB_s$. În perioada acestei boli biochimice, biopsiile hepatice ale cimpanzeilor inoculaţi arată modificări histologice similare cu acelea din boala umană, iar prin examen electronooptic şi prin imunofluorescenţă se pune în evidenţă în ficat antigenul $HB_s$.

Singura deosebire între hepatita virală umană şi cea a cimpanzeilor este caracterul subclinic al acesteia din urmă, cu absenţa formelor severe, inclusiv a formei letale, observate la om (5).

## ROLUL FACTORULUI VIRAL

Calităţile patogenice ale virusului hepatitic B sînt deosebite de ale virusului hepatitic A; împreună cu răspunsul imun pe care îl declanşează în organism, virusul B conferă hepatitei virale de tip B o evoluţie clinică particulară, constînd din variate manifestări clinice, ca grade de severitate şi cronicitate. În ansamblu, *hepatita virală de tip B evoluează mult mai sever decît hepatita virală de tip A*. Sînt autori care afirmă că numai hepatita B poate progresa în forma cronică sau letală (6), iar experienţa noastră clinică spune acelaşi lucru. Tipul de virus (A sau B) este deci foarte important atît în determinarea răspunsului organismului, cît şi pentru evoluţia bolii.

Analiza structurii virusului hepatitic B a arătat o mare eterogenitate antigenică a acestuia. Astfel, antigenul de suprafață ($HB_s$) conține pe lîngă antigenul de grup (comun) *a*, două subdeterminante *d* și *y*, care se exclud reciproc (combinații : *ad* sau *ay*) și care par să fie expresia a două genotipuri distincte ale virusului B. Alte două componente antigenice *w* și *r* au fost identificate, ceea ce a complicat clasificarea cu noi subtipuri : *adw*, *adr*, *ayw*, *ayr* (vezi cap. 6).

Nu se știe dacă aceste subtipuri au și o importanță patogenică, în afară de cea epidemiologică. Așa cum am arătat (cap. 6), cu privire la subtipurile antigenice ale virusului hepatitic B, unii autori (7, 8) au constatat mai frecvent subtipul *ad*, la purtătorii asimptomatici de antigen, majoritatea acestora avînd antigenemii persistente și teste funcționale hepatice normale. Subtipul *ay* a fost întîlnit mai frecvent în hepatitele posttransfuzionale (75% din acestea) și în hepatitele virale ale drogaților, care își fac injecții cu stupefiante. Aceiași autori au mai constatat că sîngele donatorilor cu subtipul *ay* a generat mai frecvent hepatite, decît sîngele cu subtipul *ad*, ceea ce ar demonstra o mai mare infecțiozitate a subtipului *ay*. Alți autori aduc însă alte date. Astfel, *Nielsen* și *Le Bouvier* (9) constată, de asemenea, că subtipul *ad* predomină la purtători, dar constată că hepatita acută cu *ad* este mai severă histologic și biochimic decît hepatita determinată de subtipul *ay*. După *Holland* și colab., hepatita cu subtipul *ad* conduce mai frecvent la hepatită cronică, decît aceea cu subtipul *ay* (10).

Noi observații și cercetări sînt necesare în acest sens.

## FACTORI CARE ȚIN DE ORGANISMUL-GAZDĂ

### ROLUL FACTORILOR IMUNITARI

În contrast cu virusul A, care produce o viremie scurtă și fără să antreneze răspunsuri imunologice anormale, virusul B acționează diferit asupra sistemului imunitar, umoral și celular, determinînd perturbări imunologice importante, exprimate prin manifestări patologice acute, dramatice sau prin manifestări cronice, cu autoîntreținerea bolii.

Acțiunea citopatică directă a virusului asupra hepatocitelor nu este dovedită în mod sigur și pare că deține un rol minor. Într-adevăr, apare greu de înțeles de ce starea de *purtător asimptomatic de virus se însoțește de o antigenemie abundentă de* $HB_s$, în timp ce hepatitele cronice agresive, precum și în cele mai intense leziuni celulare din coma hepatică, antigenul $HB_s$ este prezent în titruri mici sau chiar este absent (reapărînd în sînge în cazul recuperării din coma hepatică).

Aceeași întrebare se pune în legătură și cu persoanele cu deficit imunologic. suferinde de boli limfoproliferative, de lepră etc., care devin frecvent purtătoare asimptomatice de antigen $HB_s$.

Pornind de la aceste fapte, cercetările ultimilor ani au adus numeroase probe, după care leziunile hepatice din hepatita virală B sînt determinate, în parte, de unele *fenomene imunopatologice particulare*, prin care sînt distruse — concomitent cu virusul — și hepatocitele purtătoare de virus. Cunoașterea aprofundată a fenomenelor imunologice din cursul hepatitei virale B au evidențiat *nu numai aspectele normale de apărare*, care conduc la vindecarea bolii, dar și răspunsurile *anormale, imunopatologice*, care

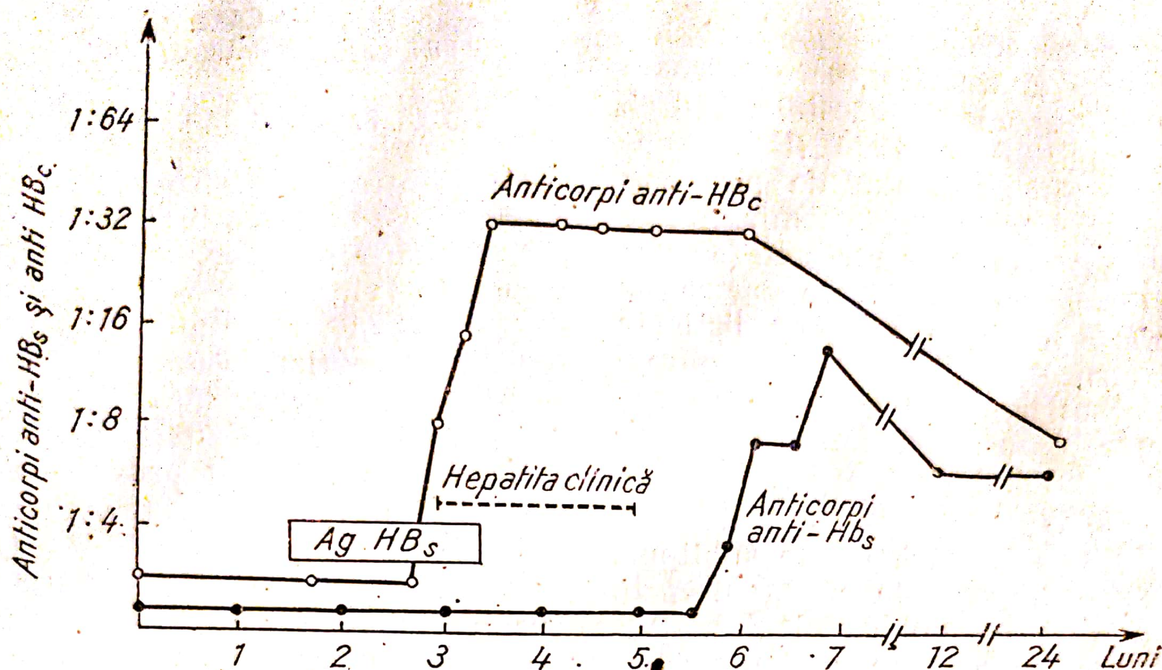



*Fig. 14.* — Evoluţia antigenului HB$_s$, a anticorpilor anti-HB$_s$ şi antinucleocapsidici în cursul hepatitei virale acute (după *Hoofnagle I. H.* şi colab., *Lancet*, 1973, *II*, 869).

conduc la cronicizarea hepatitei sau la insuficienţa hepatică acută, letală, probabil pe o bază genetică. Datele de care dispunem pînă acum arată că în hepatita virală B există *o mare variabilitate a răspunsului imun, atît celular, cît şi umoral,* ceea ce explică şi polimorfismul clinic al infecţiei cu acest virus.

*Trei sisteme antigen-anticorp în hepatita virală B*

Cercetările ultimilor ani au pus în evidenţă în cursul hepatitei virale B, 3 sisteme antigen-anticorp.

1. *Sistemul antigen HB$_s$-anticorpi anti-HB$_s$* este compus din antigenul de suprafaţă al virusului (HB$_s$, fost antigen Au), reprezentat prin învelişul exterior al particulei Dane şi particulele sferice şi filamentoase din ser, faţă de care organismul reacţionează prin *formarea de anticorpi specifici.* Aceşti anticorpi se detectează însă rar cu metodele obişnuite, fiind mai uşor descoperiţi la persoanele „hiperimunizate" printr-un contact intens şi prelungit cu antigenul HB$_s$ prin transfuzii repetate, ori prin contact intens şi repetat cu sîngele (în centre de sînge, centre de hemodializă). Folosindu-se teste mai sensibile, ca testul *radioimunometric şi hemaglutinarea pasivă,* anticorpii anti-HB$_s$ se decelează mult mai frecvent, în 79,5% după o cercetare a lui *Barker* (11). Aceşti anticorpi apar la scurt timp după dispariţia antigenului HB$_s$, către sfîrşitul perioadei acute sau în convalescenţă, şi persistă apoi timp de mulţi ani (fig. 14). Prezenţa lor indică vindecarea după o hepatită virală de tip B, clinic aparentă sau inaparentă, printr-o expunere anterioară la virusul hepatitei virale B. *Anticorpii anti-HB$_s$ reprezintă, deci, un „marker" al vindecării de hepatită virală şi faptul că persoana respectivă este — probabil — imună la reîmbolnăvire.*

2. *Sistemul antigen HB$_c$-anticorpi HB$_c$*, deşi mai greu de pus în evidenţă, prezintă un mare interes teoretic şi practic. Antigenul HB$_c$ este reprezentat prin partea centrală a particulei Dane (virusul B), de-

numit și *antigenul central* (core în engleză), fiind componenta internă sau nucleocapsida virusului. Acest antigen se constată și în nucleul hepatocitelor infectate, sub forma unor corpusculi sferici, care pot fi văzuți în imunofluorescență.

Față de acest antigen, se dezvoltă anticorpi anti-$HB_c$ (12), care sînt strict specifici pentru componenta centrală a particulei Dane și nu reacționează cu antigenul de suprafață al virusului ($HB_s$). Anticorpii $HB_c$ reacționează numai cu „miezul" antigenic al particulei Dane, producînd *agregate imune*, similare cu acelea constatate în ficatul, cercetat *post mortem* al bolnavilor cu hepatită B. Acești anticorpi apar încă din perioada antigenemiei, cu o frecvență maximă, aproape de 100% și persistă mai mult decît anticorpii anti-$HB_s$, putînd persista cîțiva ani și scăzînd treptat în titru. Ei nu pot fi corelați cu rezistența la infecție și nici nu semnalează vindecarea de infecție, fiind prezenți și în starea de purtător cronic. Dimpotrivă, anticorpii anti-$HB_c$ constituie un răspuns specific la replicarea activă a virusului în ficat, fiind *„un indicator serologic sensibil al continuei multiplicări virale"* (13). Într-o cercetare mai recentă (14), *Hoofnagle* și colab. au decelat anticorpi anti-$HB_c$ la toți cei 100 de purtători cronici de antigen de suprafață ($HB_s$), dar numai la 1% din donatorii de sînge lipsiți de antigen $HB_s$. Anticorpii anti-$HB_c$ au apărut în toate cazurile cu antigen prezent, indiferent de subtipul acestuia.

Într-o evoluție normală de hepatită virală acută de tip B, titrul anticorpilor anti-$HB_c$ scade treptat după vindecarea bolnavului (fig. 15). În cazul unei evoluții prelungite ori în caz de cronicizare, titrul anti-$HB_c$ rămîne crescut, indicînd replicarea continuă a virusului B. Un alt test indicator al replicării virusului este activitatea ADN-polimerazei, considerată ca indicînd perioade de replicare maximă a virusului B (15).

3. *Sistemul antigen „e"-anticorpi anti-e* se constată numai în serul persoanelor cu antigen $HB_s$. Antigenul „e" este însă distinct de acesta, atît fizico-chimic (are o greu-

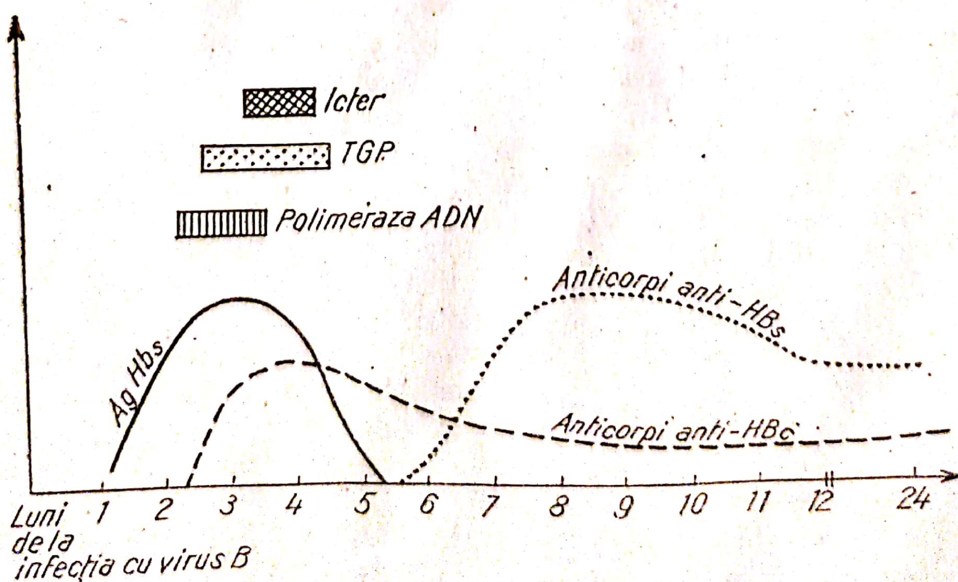



*Fig. 15.* — Schema evoluției în hepatita virală de tip B (răspunsuri imunologice).

tate moleculară mai mică, de 3 000 daltoni), cît și imunologic (21). Apare în ser simultan cu antigenul $HB_s$, deci încă din faza de incubaţie a bolii, înaintea creşterii titrului transaminazelor serice, perioadă care corespunde și cu activitatea ADN-polimerazei, index al replicării virale. Prezența antigenului „*e*" este de obicei tranzitorie, deoarece este eliminat din ser înaintea dispariției antigenului $HB_s$, indicînd o evoluţie spre vindecare a hepatitei virale. Invers, persistența antigenului „e" indică o evoluţie spre hepatită cronică, avînd o semnificație predictivă nefavorabilă (16, 17).

Faţă de antigenul „*e*", organismul răspunde prin *anticorpi anti-e specifici*, detectaţi cel mai devreme între 4 și 7 săptămîni de la apariţia icterului (16). Acești anticorpi nu s-au decelat niciodată în ser, concomitent cu antigenul „*e*". Apariţia lor anunţă o evoluţie favorabilă, cronicizarea fiind de obicei exclusă, așa cum au demonstrat diverşi autori (16, 17), precum și cercetările noastre (18).

În afară de valoarea predictivă, antigenul „*e*" reprezintă și un index al *infecțiozității sîngelui respectiv* ($HB_sAg$ pozitiv), atît în transmiterea verticală a virusului (19, 20) cît și în apariţia hepatitei posttransfuzionale de tip B. S-a dovedit, recent, că numai *flacoanele de sînge $HB_s$ pozitive, care conțin și antigen „e" pot produce hepatita posttransfuzională* (17). Prezența antigenului „*e*" se corelează cu aceea a ADN-polimerazei (indicator al multiplicării virusului B), așa cum au demonstrat *Alter* și colab. (22). Sîngele cu antigen $HB_s$, dar negativ în antigen „*e*" și în ADN-polimerază nu transmite hepatita virală. Prezența *anticorpilor anti-e* este corelată, de asemenea, cu lipsa de infecțiozitate a sîngelui respectiv, fiind exclusă o hepatită posttransfuzională (17), ca și transmiterea virusului de la mamă la făt (19, 20).

### *Răspunsul imun umoral*

Încă din 1969, *Almeida* și *Waterson* (23), printr-un studiu de microscopie electrooptică au adus primele dovezi despre existența unor *complexe imune* în cantitate mare în hepatita virală de tip B. Ei au pus în evidență 3 tipuri de răspunsuri imunitare din partea organismului :

1) La *purtătorul asimptomatic de antigen $HB_s$* (Au), s-au constatat numai particule de antigen, sferice și tubulare, libere. Absența anticorpilor sugerează lipsa unei reacții imunitare și o relație simbiotică între virus și organism (toleranță imunologică).

2) În *hepatita cronică activă* (agresivă), s-au decelat pe lîngă particule de antigen liber (exces de antigen) *și complexe imune sub formă de agregate*, în care antigenul $HB_s$ (Au) este atașat de anticorpi specifici.

3) În *hepatita cu evoluție fulminantă*, aspectul electronooptic a arătat numai aglomerate antigen-anticorp (complexe imune anafilactogene), *ceea ce presupune un exces de anticorpi*.

Pe baza acestor date, acești autori au emis ipoteza că în cursul hepatitei virale B există mai multe tipuri de răspuns imunitar din partea organismului, rezultînd situațiile specificate în fig. 16.

Dovezi despre apariția de anticorpi în cantitate mare și precoce, în hepatita virală fulminantă au adus recent (1976) *Trepo* și colab. și *Woolf L. I.* și colab. (24). Cercetînd 17 bolnavi cu formă fulminantă de hepatită virală B, comparativ cu 20 de bolnavi cu forme severe, *Woolf*

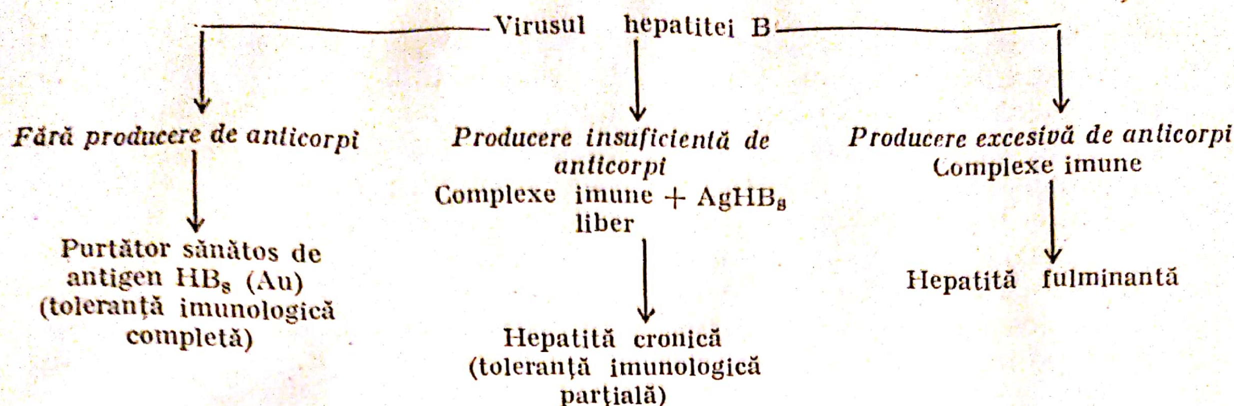



*Fig. 16.* — Schema variatelor răspunsuri imunitare în hepatita B (după *Almeida* și *Waterson*).

și colab. au constatat o serie de fenomene interesante. Astfel, rata de dispariție a $HB_sAg$ a fost mult mai rapidă în primul grup (10,7 zile față de 44,1 zile în al 2-lea grup) ; la internare, anticorpii erau prezenți la 41%, în primul grup, și la niciunul în al 2-lea grup ; examenul electronooptic a arătat la toți bolnavii din primul grup prezența de agregate imune (antigen $HB_s$ + anticorpi) și numai la unul din grupul martor.

Aceste date pledează pentru producerea excesivă și precoce de anticorpi la unii bolnavi cu hepatită virală B (probabil la cei cu un anumit fenotip de HL-A), *urmată de apariție intensă de agregate imune și de leziuni hepatice, în sensul unei reacții necrozante și fulminante, de tip Arthus.*

În același sens, pledează și cercetările noastre efectuate în ultimii ani, în Clinica I de boli infecțioase din București (25), în care am arătat că antigenul $HB_s$, determinat prin imunoelectroforeză, în 72 de cazuri de comă hepatică prin hepatită virală fulminantă a fost fie absent de la începutul comei, fie a dispărut din sînge în cursul comei și numai uneori a fost prezent în titruri mici de 2—4, pentru a reapărea la cei recuperați într-un titru de 8—128. Comparativ, bolnavii cu formă medie de hepatită virală B au prezentat un titru de $HB_s$ de 16—128, iar cei cu hepatita cronică persistentă și purtătorii aparent sănătoși au prezentat un titru de $HB_sAg$ în ser, care a variat între 8 și 512 (fig. 17). În același timp, am emis ipoteza despre prezența unor cantități mari de anticorpi în sîngele portal, cu rol important în patogenia comei hepatice. Titruri joase de antigenemie $HB_s$ au fost constatate și de *Dudley* și colab. în hepatita virală fulminantă (26).

Probe despre rolul complexelor antigen-anticorp în patogenia hepati-

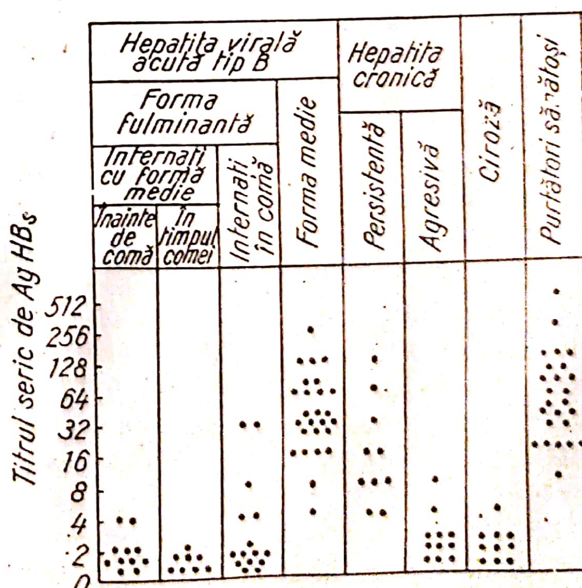



*Fig. 17.* — Titrul seric de $AgHB_s$ în forma fulminantă și medie de hepatită virală, comparativ cu hepatita cronică, cu ciroza și cu purtătorii sănătoși de antigen $HB_s$ (*M. Voiculescu, Doina State, L. Păun, I. Dancu,* București).

tei virale B au adus și alți autori. Astfel, *Novoslavki* și colab. (27) și *Brzosko* și colab. (28), folosind tehnica cu anticorpi fluorescenți anti-$HB_s$ și microscopia electronooptică, au pus în evidență *complexe imune* în 90% din cazurile de hepatită virală B și în 100% din cazurile de hepatită cronică cercetate. Ei au probat *in vivo*, pe iepure, că aceste complexe se fixează la nivelul celulelor hepatice și în alte țesuturi, producînd fenomene inflamatorii locale. Folosind tehnica imunofluorescentă, directă și indirectă, diferiți autori, între care *Kater* și colab. (29) au decelat antigenul $HB_s$ în citoplasma și în nucleii hepatocitelor și de-a lungul sinusoidelor hepatice, în același loc cu imunoglobulinele G, identificate prin seruri specifice (conținînd anticorpi anti-$HB_s$).

O altă modificare, care pledează pentru existența complexelor imune, este sugerată de *scăderea complementului în serul bolnavilor de hepatită virală* (30, 31), 95 % din serurile persoanelor cu hepatită virală fiind anticomplementare.

În afară de tehnicile de imunohistochimie și de fixare a complementului, complexele imune au fost detectate și prin alte tehnici ca : precipitarea lor la temperaturi joase, ultracentrifugare, testul radioimunologic.

*Efectele biologice ale complexelor imune solubile de antigen $HB_s$ + anticorpi anti-$HB_s$* au fost studiate pe animale (32, 33), obținîndu-se ca reacții : activarea sistemului complementar, degranularea mastocitelor cu eliberarea de histamină, agregarea polimorfonuclearelor cu eliberare de enzime lizozomale, cu acțiune proteolitică, producerea de kinină și aglutinarea trombocitelor. Consecințele acestor reacții constau în : permeabilitatea vasculară crescută, contracția mușchilor netezi, distrugeri tisulare, proliferări de celule endoteliale. Prin acțiunea asupra trombocitelor și formarea de microtrombi, se favorizează și o coagulare intravasculară diseminată (CID), semnalată în coma hepatică. Deosebit de nocive sînt complexele imune voluminoase (cu o constantă de sedimentare superioară la 19S) și care nu pot fi fagocitate, fiind depozitate în țesuturi, unde determină leziunile amintite (33).

Depunerea de complexe imune se realizează nu numai în ficat, dar și în alte *țesuturi extrahepatice*, avînd ca expresie clinică simptomele din perioada preicterică a hepatitei virale : *artralgiile* și *erupțiile urticariene*, fenomene similare cu acelea din boala serului. Tot astfel se explică și patogenia unor cazuri de periarterită nodoasă și glomerulonefrite în cursul hepatitei virale B.

Existența de complexe imune în reactivările hepatitei cronice (pusee acute) este sugerată și de efectul

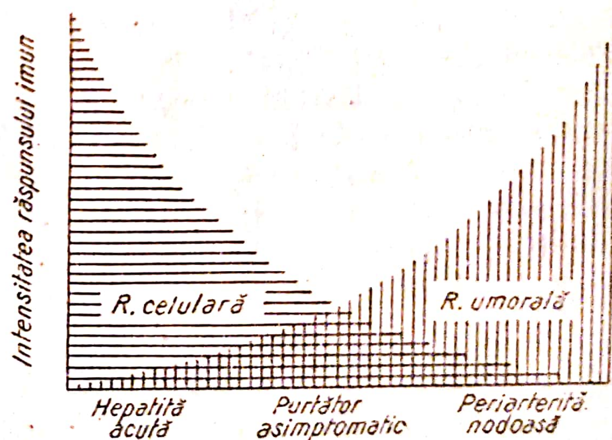



*Fig. 18.* — Răspunsuri imunitare într-o infecție cu $AgHB_s$ (după *A. Guignard*, *Schweiz. Med. Wschr.*, 1975, 105, 1 033).

corticoterapiei, care — aplicată în astfel de cazuri — pune în evidență antigenul $HB_s$ în titruri mari, pînă atunci nedetectabil sau prezent numai în titruri mici (26), așa cum am constatat și noi deseori.

S-a demonstrat că în hepatita cronică activă (agresivă), antigenul

$HB_s$ se decelează în cantități reduse în sînge, fiind prezent mai ales în nucleul celulelor și în celulele Kupffer, în timp ce la purtătorii sănătoși, antigenul $HB_s$ se decelează în cantități mari în sînge și mai ales în citoplasma hepatocitelor.

Rolul patogenic al complexelor imune în hepatita cronică de tip B a fost pus în evidență prin tehnica directă cu anticorpi fluorescenți, constatîndu-se imunoglobuline G intranuclear în hepatocite, sub forma de complexe imune cu antigenul central (34).

Toate aceste date pledează pentru ipoteza, după care leziunile hepatice din hepatita virală de tip B sînt determinate *mai mult de variațiile în răspunsul imun al organismului față de antigenul $HB_s$, decît de cantitatea de antigen viral prezent.*

*Titrările complementului seric* în cursul hepatitei virale B au dat, de asemenea, unele rezultate semnificative. Astfel, s-a constatat o scădere a complementului și îndeosebi a $C_4$ și a $C_3$, însoțite de simptome ale reacției de hipersensibilitate de tip III (Coombs). În mod deosebit, a interesat comportarea fracțiunii $C_3$ a complementului, care scade în situațiile patologice, cu formarea de complexe antigen-anticorp. Totuși, o serie de autori nu atribuie acestui proces scăderea $C_3$, întrucît au constatat-o și în hepatita virală fără antigen $HB_s$, precum și în cazuri de ciroză. Ei consideră că scăderea fracțiunii $C_3$ (proteină de sinteză hepatică) trebuie atribuită insuficienței hepatocelulare și nu unui fenomen imunologic, care ar necesita consumul acestei fracțiuni a complementului (35). Aceleași constatări s-au făcut și în hepatitele cronice (36), precum și anterior de *Dudley* (26) în hepatita virală acută și cronică.

În concluzie, după unii autori, *scăderea fracțiunii $C_3$ a complementului nu ar pleda pentru rolul patogen al complexelor imune, ci ar reprezenta mai curînd un defect de sinteză al $C_3$ la nivelul ficatului,* decît o creștere de consum. Acești autori consideră că leziunile hepatice ar fi determinate de complexele imune, și mai mult de variatele răspunsuri ale imunității de tip celular.

### *Răspunsul imun celular*

Mai multe date s-au acumulat pentru a conferi imunității celulare un rol important în patogenia hepatitei virale de tip B. O imunitate celulară defectuoasă cu răspunsuri imunitare anormale este considerată responsabilă atît de inducerea fazei acute a hepatitei virale, de necroza hepatocelulară, cît și de variantele evolutive ulterioare (formele prelungite și cronice). În timp ce, la majoritatea bolnavilor (acei care au o imunitate celulară normală), se obține în timp normal eliminarea antigenului viral (virusul B) din organism și vindecarea completă, în alte cazuri (cu imunitate celulară defectuoasă), se produc reacții imunologice inadecvate, luînd aspectul unor adevărate agresiuni celulare și în care ținta atacului sînt hepatocitele purtătoare de antigen viral.

Rolul imunității celulare și îndeosebi a unei imunități inadecvate în cazurile de persistență a virusului în organism — cu toate consecințele care rezultă — a fost demonstrat prin mai multe probe.

Astfel, s-a arătat că, de obicei, *hepatita virală de tip B se însoțește de o scădere a imunității celulare în cursul perioadei acute,* iar în unele cazuri (15—20 %), se constată răspunsuri imunitare cu totul inadecvate. În acest scop, s-au folosit testele cunoscute pentru aprecierea imunității celulare, față de diverse antigene.

Dintre *testele cutanate,* intradermoreacţia (I.D.R.) la tuberculină (sau la candidină) devine negativă sau scade în intensitate în cursul hepatitei virale. Vechii clinicieni cunoşteau încă de mult această modificare, pe care o denumeau *anergia posticterică* sau *hepatică (Fiessinger* şi *Brodin,* 1922) ; ei au constatat cutireacţii negative la tuberculină în 78—84 % în cazurile de icter. Mai recent (1960), *Daniello* şi colab. au constatat că I.D.R. la tuberculină este negativă în 60,2 % din cazurile de hepatită virală cercetate, considerînd rezultatele „ca o eclipsă temporară şi parţială a alergiei cutanate" (35).

*Testarea hipersensibilităţii întîrziate* (care exprimă răspunsul celular imun la stimuli antigenici), prin intradermoreacţii cutanate cu antigen viral nu s-au efectuat pe om, în lipsa unui preparat purificat şi sigur neinfecţios, ci numai pe animal.

*Afectarea imunităţii celulare* în cursul hepatitei virale a fost probată şi prin alte tehnici efectuate ***in vitro*** ; astfel :

*Testul transformării limfoblastice a limfocitelor,* sub acţiunea stimulantă a fitohemaglutininei (prin care se obţine o apreciere globală a imunităţii celulare) arată că *răspunsul celular T este scăzut în cursul hepatitei virale, pentru a se normaliza în convalescenţă.* Răspunsul imunitar celular rămîne scăzut în hepatitele prelungite şi în hepatita cronică (36, 37). La purtătorii sănătoşi de antigen $HB_s$, s-a constatat un răspuns normal la fitohemaglutinină.

*Testul de inhibiţie a migrării leucocitelor* permite o mai bună măsurare a răspunsului imunocelular. Folosind variate antigene hepatice (hemogenat hepatic, lipoproteină purificată specifică hepatică), diferiţi autori au constatat o inhibiţie de 53 % din hepatitele cronice active şi în 64 % din cirozele biliare primitive (38) sau chiar în 69 % din hepatitele cronice agresive.

*Irwin* şi colab. (39), folosind testul de inhibiţie a migrării macrofagelor, pe serurile a 50 de bolnavi de hepatită virală B au constatat o producţie crescută a factorului de inhibiţie în toate cazurile, ceea ce denotă o afectare a imunităţii celulare în hepatita virală. De notat că în cazurile tratate cu corticosteroizi în hepatita virală la gravide, fenomenul de inhibiţie a migrării nu s-a produs. Punerea în evidenţă a acestui factor constituie o probă indirectă a afectării răspunsului imun celular în hepatită.

Alte studii confirmă aceste constatări. Astfel, *Tong* şi colab. (40) au constatat că vindecarea de hepatită virală se asociază cu dezvoltarea unui răspuns imun celular specific la antigenul purificat $HB_s$ (folosit în testul de transformare limfoblastică), după ce în cursul bolii acute testul a fost negativ. O reactivitate normală la antigenul $HB_s$ sugerează eliminarea lui în hepatita virală B, cu evoluţie spre vindecare, în timp ce în hepatita cronică pare să reflecte o stare de toleranţă specifică faţă de acest antigen (41).

Prin folosirea testului cutanat cu *dinitroclorobenzen (DNCB),* prin aplicarea pe tegument a unei doze de 2 000 mcg, s-a constatat că în hepatita virală B nu se produce sensibilizare (test negativ), în timp ce în hepatita virală A testul este pozitiv. După 2—3 luni de la vindecare, testul devine pozitiv şi în hepatita virală B. Aceste rezultate probează că hepatita virală B afectează imunitatea celulară, spre deosebire de hepatita virală A (42).

Observaţii clinice arată, de asemenea, că evoluţia infecţiei hepatice este favorizată de situaţiile în care imunitatea celulară este diminuată şi care se însoţesc de o mare frec-

vență a antigenemiei cu $HB_s$: în bolile limfoproliferative (Hodgkin, leucemie), mongolism și în lepra lepromatoasă.

De asemenea, *deprimarea imunității celulare prin corticoterapie favorizează persistența antigenemiei și predispune la recăderi și la cronicizare* (36, 37).

Ținînd seama că limfocitele T au și rolul de a inhiba activitatea celulelor B la stimulul antigenic, menținînd astfel toleranța imunologică specifică, rezultă că afectarea imunității celulare în hepatită poate genera perturbații importante imunologice.

Un alt aspect al alterării imunității celulare în hepatita virală de tip B constă în *citotoxicitatea specifică a limfocitelor față de celulele hepatice*. Observații experimentale au demonstrat că limfocitele posedă — în anumite situații — proprietatea de a omorî anumite celule-țintă. După *Podleski* (43), limfocitele „ucigașe" (celule „K" = *killer-cells*) ar acționa după unul din următoarele trei tipuri de mecanisme:

— tipul I: *limfotoxicitate directă*, prin care celulele T sensibilizate (celule T „ucigașe") necesită un contact intim cu celula-țintă, încărcată cu antigen, pentru a acționa;

— tipul II: *citotoxicitate dependentă de anticorpi*, în care limfocitele ucigașe (celule „K") acționează asupra celulelor-țintă numai cu ajutorul anticorpilor prin care se fixează de celulele cu antigen. Această subclasă de limfocite („killer-cells") sînt deosebite de acelea aparținînd primului tip, fiind probabil o variantă a formelor imature de celule B;

— tipul III: *citotoxicitate nespecifică*, în care limfocitele și alte celule (macrofage) sînt activate de anumite substanțe, mediatori ai imunității celulare (limfokine, limfotoxine), relansate prin variați stimuli nespecifici: mitogeni, complexe antigen-anticorp, antigene.

Prin aceste acțiuni, *se realizează o distrugere a celulelor odată cu virusul*, astfel încît numai prin necroza hepatocitelor respective se obține eliminarea virusului din organism. Limfocitele participă astfel la leziunea hepatică, fie printr-un *efect citotoxic direct*, fie — în mod ajutător — activînd celulele B în producerea de autoanticorpi față de constituantele specifice ale celulei hepatice. Citotoxicitatea celulelor „K" („ucigașe"), dependentă de anticorpi față de hepatocitele izolate, a fost demonstrată *in vitro*, în hepatita cronică activă (44).

Cauzele acestui răspuns defectuos al imunității celulare sînt în discuție. După *Popper* și *Mackay*, acesta ar consta dintr-un defect de selectivitate din partea limfocitelor T, incapabile de a distinge fracțiunea antigenică, care ține de virus, de celula hepatică. După alți autori, ar fi vorba de un *defect ereditar* în funcția supresoare a celulelor T, printr-o lipsă selectivă a unor supresori ai celulelor T (45), sau de lipsa unui control intracelular, asigurat de un mecanism homeostatic al AMP-ciclic (43).

Alte cercetări au arătat că, în reacțiile imunologice, care conduc la leziuni hepatice, intervin și celulele Kupffer și macrofagele.

Ipoteza răspunsului defectuos al imunității celulare, ca factor patogenic în hepatita virală de tip B ar constitui o explicație și pentru situația cînd un titru înalt în antigen $HB_s$ într-o hepatită virală coincide cu un bun augur, în timp ce titrurile slabe se însoțesc mai repede de un prognostic rezervat. Observații similare au fost făcute și de noi în Clinica I de boli infecțioase din București, atît în cazul hepatitei virale fulminante,

cît și în recrudescențele hepatitei virale B.

În *concluzie*, în funcție de răspunsul imun celular, pot rezulta următoarele eventualități în evoluția infecției cu virusul hepatitei B:

— *imunitate celulară normală*, cînd hepatita virală evoluează cu eliminarea antigenului $HB_s$, și vindecare completă;

— *imunitate celulară insuficientă*, cînd virusul persistă, asociat cu leziuni hepatice minore (toleranță imunologică);

— *imunitate celulară inadecvată*, cînd virusul persistă, răspunsul imunitar este imperfect, rezultînd hepatita cronică.

### *Rolul autoimunității hepatice*

Descrierea anticorpilor antitisulari de *Gajdusek*, în 1958, în colagenoze și în alte boli, a sugerat și altor autori cercetarea acestor anticorpi circulanți, nespecifici, în unele hepatopatii, suspectate de a avea o *patogenie autoimună*, ca: ciroza biliară primară, hepatita cronică agresivă, hepatita lupoidă (izolată de *Mackay*, în 1956).

Anticorpii circulanți, implicați în patologia autoimună, sînt îndreptați, fie împotriva unor constituente celulare (organite), fie împotriva unor țesuturi. Cei mai mulți sînt nespecifici, iar unii specifici.

Dintre autoanticorpii nespecifici cităm următorii anticorpi: *antinucleari* (omogeni sau „pestriți"), *antimitocondriali* și *anti-fibră musculară netedă*, precum și anticorpii *anti-globulină* și *anti-albumină* (aceștia din urmă descriși în 1974 în țara noastră de *Rodica Lenkei)*.

Anticorpii specifici de organ sînt cunoscuți numai în unele cazuri ca: anticorpii antitiroidieni, din tiroidita autoimună de tip Hashimoto, și anticorpii împotriva celulelor parietale gastrice, din anemia Biermer, boală autoimună. Problema anticorpilor specifici față de parenchimul hepatic, mult timp neclarificată, va fi discutată mai jos.

Anticorpii circulanți nespecifici amintiți se întîlnesc cu frecvență variată în unele hepatopatii și, în mod deosebit, în hepatopatiile autoimune. Astfel, *anticorpii antimitocondriali* se decelează cu o mare frecvență (80—95 %) în ciroza biliară primară, constituind un test foarte util în diferențierea cirozei biliare de icterul mecanic prin obstruarea căilor extrahepatice (46) și evitarea astfel a unor laparotomii inutile.

Anticorpii *anti-fibră musculară netedă* se decelează frecvent (2/3 din cazuri) în hepatita cronică activă, ca și anticorpii *antinucleari* și anticorpii *anti-albumină* (după *Lenkei)*.

Autoanticorpii antinucleari și anti-musculatură netedă sînt prezenți, de asemenea, în hepatita lupoidă, descrisă de *Mackay*, în 1956, ca o boală autoimună și caracterizată prin: icter recidivant cu febră și artralgii, niveluri mari de TGP, hipergammaglobulinemie, acumulări de limfocite și plasmocite în ficat și răspuns pozitiv la corticoterapie.

*Semnificație*. Anticorpii descriși nu sînt însă specifici pentru țesutul hepatic și nici nu dețin un rol direct în patogenia hepatitelor cronice, fiind numai prezenți, în mod durabil, în cursul acestor hepatopatii ca *„markeri autoimuni"*, alcătuind *„triada de indicatori ai procesului autoimun"*. În acest sens, ei servesc indirect la diagnosticul acestor boli autoimune, fiind totodată și *indicatori a unei predispoziții familiale la autoimunitate*. Autoanticorpii citați nu apar în hepatopatiile alcoolice, nutriționale ori toxice.

*Prezența în hepatita virală acută*. Anticorpii citați apar în hepatita virală acută, însă numai tran-

zitoriu și în titruri slabe : *anticorpii anti-fibră musculară netedă apar în peste 80 % din cazurile de hepatită virală A sau B*, în titruri de pînă la 1/80 (scăzînd treptat după 2—3 luni), iar anticorpii *antinucleari* și *antimitocondriali* numai în 1—2 % din cazuri (47, 50). *Prezența anticorpilor antinucleari și persistența lor în titruri mari servesc la diferențierea hepatitei autoimune, de tip agresiv, de o simplă hepatită virală prelungită* (49). Un titru înalt de anticorpi antitisulari este de prognostic sever.

Anticorpii anti-fibră musculară netedă, în titruri mari (peste 1/80, ajungînd pînă la 1/640) și persistenți timp de ani de zile, sînt caracteristici pentru hepatita cronică activă cu mecanism autoimun. Se consideră că acești anticorpi se formează față de *actomiosina din fibrele mușchilor netezi,* această proteină fiind înrudită cu membrana celulelor hepatice (40, 50). Sistemul antigenic ar porni de la această componentă alterată a celulelor hepatice, asemănătoare actomiosinei mușchilor netezi (50). Anticorpii anti-fibră musculară netedă fac parte din clasa IgG.

Rolul mecanismului autoimun în cadrul hepatitei virale de tip B a fost repus în discuție de *Popper* și *Mackay* (48), care pornesc de la faptul că particulele de antigen $HB_s$ constau din *mici cantități ARN* (din virion) *și dintr-un înveliș bogat de proteină din partea organismului-gazdă.* Acest înveliș proteinic conține variate structuri preexistente ale celulei hepatice. De aici, ar rezulta două situații :

1) hepatita virală acută de tip B, considerată ca un răspuns imunologic strict față de proteinele din particula de antigen B ;

2) hepatita virală cronică de tip B, ca un rezultat al unuia din următoarele procese :

— reacții imune față de virion și, mai probabil, *față de proteina întregii particule de antigen B*, cu distribuția antigenului la alte organe (poliartrită, poliarterită) ;

— reacții autoimune floride și persistente față de componentele particulei de antigen B sfărîmate, proces care apare în absența virionului și a infectivității, depinzînd de componentele antigenice ale fragmentelor particulei și de localizarea organică a complexelor imune. După natura acestui *autoimunogen*, s-ar produce fie o hepatită cronică agresivă, fie o ciroză biliară primară, fie un alt sindrom (48).

Ipoteza de mai sus ar putea să explice lipsa de corelare între markerii autoimuni și antigenul $HB_s$, ținînd seama că mulți pacienți cu titruri înalte de autoanticorpi nu prezintă antigen $HB_s$ (49). Autorii consideră posibil ca *virusurile hepatitice să inițieze starea de autoimunitate și eventual să o mențină.*

După *Doniach* (49), nu am dispus pînă în prezent de o *evidență fermă a existenței unei hepatite autoimune, specifice de organ,* așa cum sînt : tiroidita autoimună (Hashimoto), gastrita sau adrenalita. Evidența de autoanticorpi specifici pentru ficat a lipsit, iar antigenele folosite pînă acum pentru teste cu extrase din ficat uman (o proteină și o lipoproteină) nu au fost recunoscute ca sigur specifice.

În ultimii ani, însă, s-a reușit obținerea a 2 antigene specifice, provenite din hepatocit : o proteină din citoplasmă și — mai important — *o lipoproteină din membrana celulară (Meyer Zum Büschenfelde)* (51, 52). Cu aceste preparate purificate de antigen specific hepatic, s-au efectuat studii prin folosirea testului de inhibiție a migrării leucocitare și cu care s-a pus în evidență o reactivitate crescută a limfocitelor, față de

aceste antigene în hepatita virală acută și cronică. Într-un studiu recent (53), s-au pus în evidență *autoanticorpi* față de antigenul preparat din membrana celulară a hepatocitului, în cazurile de hepatită cronică activă. Autorii au constatat localizarea de gammaglobulină pe membrana hepatocitelor, distingînd 2 moduri de depozitare : *granulară*, în hepatita virală acută de tip B și mai frecvent în cea cronică ; *liniară*, în hepatita cronică $HB_sAg$-negativă. Autorii citați separă, în acest mod, două tipuri de hepatită cronică activă : *tipul autoimun* sau *„lupoid“*, în care tiparea antigenelor de histocompatibilitate a arătat o asociere cu halotipul HLA-8 (tip de hepatită condiționată de factorii genetici) și *tipul de hepatită declanșat de virusul B.*

Această împărțire este însă discutabilă. Sînt cercetători care consideră că majoritatea (ori toate) hepatitele cronice pot fi corelate cu virusul hepatitei B, chiar dacă antigenul viral nu poate fi pus întotdeauna în evidență. Alți autori consideră totuși hepatita cronică $AgHB_s$-negativă ca o entitate predominantă la femei tinere, cu o serologie particulară (titruri înalte de anticorpi antifibră musculară netedă) și o predispoziție genetică (frecvența fenotipurilor HLA-1-8).

În hepatita $HB_sAg$-pozitivă, se admite că reacțiile imune celulare sînt urmate de *o reacție autoimună față de proteinele membranei hepatocitului* (45, 54), agresiunea autoimună intervenind cu un rol suplimentar, în continuarea procesului inițial imun.

Observații recente, privind imunologia hepatică, par să arate o rezistență remarcabilă la fenomenul de respingere a ficatului după transplantarea la persoane neînrudite cu donatorul și calitatea de a prelungi rejecția altor organe (55). Transplantul de rinichi este cu succes suportat de pacienții $HB_sAg$-pozitivi (56), fapt confirmat și de *Grady* (57) pe 16 primitori de transplant renal și $HB_sAg$-pozitivi. Statusul alterat imun a fost invocat pentru a explica evoluția ușoară a hepatitei în aceste cazuri, care este de tip benign (forma persistentă, ori purtător cronic de $HB_sAg$).

### *Concluzii privind rolul factorilor imunitari*

Numeroase evidențe s-au acumulat în ultimii ani, pentru a proba că evoluția hepatitei virale de tip B este decisă, în mare parte, de fenomene imunitare, care pot evolua variat : în mod normal, ducînd la vindecare, sau — anormal — conducînd la forme clinice prelungite, cronice, sau la starea de purtător, aparent sănătos, de antigen $HB_s$. S-a demonstrat că statusul imunitar al fiecărui individ este de cea mai mare importanță pentru determinarea evoluției în hepatita virală B, cel mai mult fiind implicată starea de competență sau incompetență a imunității celulare.

Este de presupus că la baza imunoreglării anormale, în cazurile care nu evoluează spre vindecare, există un defect genetic : probabil o deficiență a celulelor T, care eliberează celulele B de control homeostatic. În acest mod, răspunsul imun este incapabil de a neutraliza și elimina agentul infecțios, care persistă indefinit în organism, generînd distrugeri celulare, îndeosebi prin mecanismele imunopatologice, pe care le declanșează, și mai puțin printr-un efect direct, citopatic, din partea virusului.

Unele dintre aceste fenomene constau din *formarea de complexe imune* (cu antigenul de suprafață

$HB_s$) și depozitarea lor atît în ficat (unde contribuie la leziunile celulare hepatice), cît și în *țesuturi extrahepatice* (care explică unele manifestări extrahepatice ca : artralgii, erupții, febră, periarterită).

Deficitul și anormalități în imunitatea celulară dețin un rol important în producerea leziunilor hepatice prin acțiunea unor factori solubili, ca și prin acțiunea distructivă a celulelor T sensibilizate (limfocite „ucigașe") asupra celulelor hepatice. Din interacțiunile limfocitelor T și B cu antigenul $HB_s$, se declanșează un *răspuns autoimun* la o lipoproteină specifică a membranei celulare hepatice, contribuind astfel la perpetuarea leziunilor hepatice (hepatită cronică activă).

Orice factor care deprimă imunitatea celulară — cum sînt hormonii corticoizi — favorizează persistența virusului și predispune la recăderi și la cronicitate.

În *concluzie*, patogenia hepatitei virale de tip B cu evoluție cronică se caracterizează printr-o infecție virală persistentă, determinată de o reglare imună deficitară, condiționată genetic (fenotipuri de histocompatibilitate HLA-1-8).

## BIBLIOGRAFIE


1. **Barker F.** și colab. — Transmission of serum hepatitis, J. Amer. Med. Ass., 1970, 211, 1 509.
2. **Shulman R. N.** — Hepatitis associated antigen, Amer. J. Med., 1970, 49, 669.
3. **Krugman S.** și colab. — Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive, clinical epidemiological and imunological types of infection, J. Amer. Med. Ass., 1967, 200, 365.
4. **Mirrick C. S.** — An epidemic of serum hepatitis : studies under controled conditions, Trans. Amer. clin. climat. Ass. 1959, 71, 176.
5. **Barker L.** și colab. — Viral hepatitis, type B in experimental animals, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 189.
6. **Purcell H., Gerin L.** — Hepatitis B subunit vaccine. A preliminary report, Amer. J. med. Sci, 1975, 270, 395.
7. **Le Bouvier G** — Subtypes of hepatitis B antigen. Clinical revelance, J. infect. Dis., 1973, 78, 894.
8. **Iwarson S.** și colab. — Subtypes of hepatitis B-Ag în blood-donors and post-transfusion hepatitis, Brit. med. J., 1973, I, 85.
9. **Nielsen J. O., Le Bouvier G.** — Subtypes of Au antigen among patients and healthy carriers, New Engl. J. Med., 1973, 288, 1 257.
10. **Holland V.** și colab. — Subtyping of $HB_sAg$, J. Immunol., 1972, 109, 420.
11. **Barker L.** și colab. — Antibody responses in Viral hepatitis type B, J. Amer. med. Ass., 1973, 223, 1 005.
12. **Almeida June** și colab. — New antigen-antibody system in Antigen positive hepatitis, Lancet, 1971, II, 1 225.
13. **Hoofnagle J.** și colab. — Antibody to hepatitis-B virus core in man, Lancet, 1973, II, 869.
14. **Hoofnagle J.** și colab. — Antibody to hepatitis core antigen, New Engl. J. Med., 1974, 290, 1 336.
15. **Krugman S.** și colab. — DNA Polymerase activity and antibody to hepatitis B core antigen, New Engl. J. Med., 1974, I, 290, 1 331.
16. **Eleftheriou N.** și colab. — Incidence and clinical significance of „e" antigen and antibody in acute and chronic liver disease, Lancet, 1975, II, 1 171.
17. **Magnius L. O.** și colab. — A new antigen-antibody system. Clinical significance, J. Amer. med. Ass., 1975, 231, 356.
18. **Voiculescu M., State Doina.** — Sistemul antigen-anticorpi „e" în hepatita virală B. Date generale și rezultate pe 100 de bolnavi, Viața med., 1977, 2.
19. **Okada K.** și colab. — „e" antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants, New Engl. J. Med., 1976, 274, 746.

20. **Skinhoi P.** și colab. — Transmission of hepatitis type B from healthy $HB_s$ positive mothers, Brit. med. J., 1976, 6 000, 10.
21. **Magnius L. O., Espmark J. A.** — New specificities in Au antigen positive sera, distinct from the le Bouvier determinants, J. Immunol., 1972, 109, 1 017.
22. **Alter H.** și colab. — Type B hepatitis : the infectivity of blood positive for „e" antigen and DNA polymerase, New Engl. J. Med., 1976, 295, 909.
23. **Almeida June, Waterson A.** — Immune complexes in hepatitis, Lancet, 1969, II, 983.
24. **Woolf L. I.** și colab. — Enhanced $HB_s$ Ag production in pathogenesis of fulminant viral hepatitis type B, Brit. med. J., 1976, 2, 669.
25. **Voiculescu M., Păun L., State Doina, Dancu I.** — $HB_s$Ag in hepatic coma of acute viral hepatitis. Comunicare la al VI-lea Congres internațional de patologie infecțioasă, Varșovia, 23—27. IX. 1974.
26. **Dudley J. F.** și colab. — Relationship of H.A.A. to acute and chronic liver injury, Lancet, 1971, II, 1.
27. **Novoslawski A.** și colab. — Inflamatory effect of Au-antiboody immune complexes, Lancet, 1971, I, 598.
28. **Brzosko J.** și colab. — Au antigen immune complexes in patients with different forms of hepatitis, J. infect. Dis., 1971, 123, 251.
29. **Kater L.** și colab. — Acute viral hepatitis B : an immune complexe disease ? Lancet, I, 364.
30. **Shulman R., Baker F.** — Virus-Like antigen and antigen-antibody complexes in hepatitis, measured by C.F., Science, 1969, 1965, 305.
31. **Purcell H.** și colab. — A complement fixation test for measuring Au antigen and antibody, J. infect. Dis., 1969, 120, 383.
32. **Mc Auliffe V.** și colab. — Biological activity of hepatitis B antigen soluble immune complexes, Lancet, 1973, II, 968.
33. **Dunnick J.** — Hepatitis workshops of the National institute of Allergy and Infectious Diseases, J. infect. Dis., 1972, 126, 112.
34. **Gerber M.** și colab. — Immune complexes in hepatocytic nuclei of HBAg positive chronic hepatitis, New Engl. J. Med., 1976, 294, 922.
35. **Daniello L.** și colab. — Studiul reacției la tuberculină și a test-vaccinului BCG în hepatita epidemică, Med. interna (Buc.), 1960, 4, 547.
36. **Giustino V.** și colab. — Thymas-dependent lymphocyte function in patients with H.A.A., Lancet, 1972. II, 850.
37. **Dudley J.** și colab. — Cellular immunity an Hepatitis assoc. Au antigen liver disease, Lancet, 1972, I, 723.
38. **Smith M.** și colab. — Cell-mediated immune responses in chronic liver diseases, Brit. med. J., 1972, I, 527.
39. **Irwin G.** și colab. — Delayed hypersensitivity in patients B, J. infect. Dis., 1974, 130, 580.
40. **Tong M.** și colab. — Lymphocyte stimulation on hepatitis B, New Engl. J. Med., 1975, 293, 318.
41. **Moura M.** și colab. — Cell-mediated immune reactivity to HBsAg in liver disease, Gastroenterology, 1975, 69, 310.
42. **Brzosko J.** și colab. — DNCB test in hepatitis, Lancet, 1974, II, 155.
43. **Poldeski W. K.** — Cytodestructives mechanisms provoqued by lymphocytes, Amer. J. Med., 1976, 61, 1.
44. **Cochrane A.** și colab. — Antibody — dependent cell-mediated citotoxicity against isolated hepatocytes in chronic active hepatitis, Lancet, 1976, I, 441.
45. **Lee W. M.** și colab. — Cellular and humoral immunity of HBsAg in active chronic hepatitis, Brit. med. J., 1975, I, 705.
46. **Sherlock Sh.** — The immunology of liver disease, Amer. J. Med., 1970, 49, 639.
47. * * * — L'hepatite virale, Org. mond. Santé, Ser. Rapp. techn., 1973, 512, 18.
48. **Popper H., Mackay I.** — Relation between Au antigen and a autoimmune hepatitis, Lancet, 1972, I, 1 161.
49. **Doniach D.** — Auto-immune aspects of liver disease, Brit. med. Bull., 1972, 28, 145.
50. **Holborow E.** — Immunological aspects of viral hepatitis, Brit. med. Bull., 1972, 28, 142.
51. **Meyer Zum Buschenfelde H.** — Klinische Untersuchungen zur immunologischen Spezifizität des Leberparenchyms, Arch. klin. Med., 1968, 215, 107.
52. **Meyer Zum Buschenfelde H., Miescher A.** — Liver specific antigens : pu-

rification and characterisation, Clin. exp. Immunol., 1972, 10, 89.
53. **Hopf U.** și colab. — Detection of a liber-membrane auto-antibody in $HB_sAg$ negative chronic active hepatitis, New Engl. J. Med., 1976, 294, 578.
54. **Edgington T. S., Chisari F. V.** — Immunological aspects of hepatitis B virus infection, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 213.
55. **Calne R.** — In: „Immunology of liver disease", Lancet, 1975, II, 16
56. **Chaterjee S.** și colab. — Succesful renal transplantation in $HB_s Ag$ positive patients, New Engl. J. Med., 1974, 291, 62.
57. **Grady G.** — Tolerating hepatitis, New Engl. J. Med., 1974, 291, 46.




# ROLUL FACTORILOR GENETICI ÎN HEPATITA VIRALĂ

Rolul factorilor genetici în hepatita virală, deşi extrem de plauzibil, este încă insuficient studiat. Cercetările de pînă acum sînt însă extrem de promiţătoare, pentru a elucida îndeosebi unele aspecte evolutive ale hepatitei virale, care nu şi-au găsit pînă acum o altă explicaţie.

Rolul factorilor genetici în hepatita virală a fost studiat în două direcţii :

— pentru a se constata dacă anumiţi factori genetici predispun la o receptivitate crescută, faţă de infecţia virală hepatică ;

— pentru a se elucida dacă anumiţi factori genetici sînt determinanţi pentru anumite forme clinice ale hepatitei virale (în special de tip B), ca : trecerea bolii în stare cronică, precum şi incapacitatea unor organisme de a elimina antigenul $HB_s$, rămînînd în continuare purtători „aparent sănătoşi“ de virus hepatitic (antigen $HB_s$).

Studiul receptivităţii crescute la infecţie, în funcţie de unii factori genetici, nu a dat rezultate concludente. În acest scop, au fost cercetate : relaţia dintre sistemul ABO al grupelor sanguine şi infecţia hepatitică, ca şi relaţia cu unele stări de deficienţă imunitară, cu transmitere ereditară.

*Grupele sanguine (ABO) şi hepatita virală.* Cercetările de pînă acum au dat rezultate neconcludente. Astfel, *Zuckerman* şi *McDonald* (1), în 1963, au constatat o frecvenţă mai mare de bolnavi de hepatită virală în grupa sanguină A (II). Dimpotrivă, *Lewkonia* şi *Finn* (2), în 1969, au constatat un exces de bolnavi cu hepatită de tip B şi cu forme mai severe în grupa sanguină O (I). Un rezultat similar — predominanţa cazurilor în grupa sanguină O (I) — au constatat la Iaşi şi *A. Vâţă* şi colab. (26), observînd totodată o frecvenţă mai mare de forme severe la grupa sanguină A (II).

Alte cercetări făcute de *Szmuness* şi colab. (3) şi de *Hersh* (4), în 1971, nu au putut stabili nici o legătură între starea de purtător de antigen $HB_s$ şi grupele sanguine. De asemenea, nu s-a putut stabili nici legătura între sistemul de grupe sanguine ABO şi ciroza posthepatitică. *Galbraith* şi colab. (5), într-un studiu consacrat relaţiei între antigene de histocompatibilitate şi hepatita cronică, au constatat — de asemenea — că distribuţia sistemului de grupe sanguine ABO şi sistemul Rh

nu a fost semnificativ modificată la bolnavii studiaţi.

*Factorii familiali şi rasiali.* Încă din 1969, *Blumberg* şi colab. (6) au sugerat existenţa unei predispoziţii ereditare la infecţia cronică cu virusul hepatitei B, în funcţie de prezenţa unei gene autosomice recesive : Au 1-Au 1. Persoanele purtătoare de această genă sînt mai puţin predispuse la boala manifestă, însă rămîn mai frecvent purtătoare de antigen Au. În acest mod, s-ar explica (după aceşti autori) variaţiile geografice în prevalenţa purtătorilor cronici de antigen Au, precum şi grupajul în unele familii a mai multor purtători de antigen.

Observaţiile noastre, asupra grupajului intrafamilial, de cinci şi chiar şase purtători de antigen $HB_s$ , în aceeaşi familie s-ar explica în acelaşi mod (7).

Tot în acest sens, pledează şi rezultatele lui *Galbraith* şi colab. (8), care cercetînd 260 de rude ale bolnavilor cu hepatită cronică sau cu ciroză biliară, au constatat că 71% dintre aceste rude prezentau perturbări imunologice, iar 50% prezentau niveluri anormale de imunoglobuline. Autoanticorpii (antimitocondriali, antinucleari şi anti-muşchi neted) au fost mai frecvenţi la aceste persoane decît la grupul de control. În trei, din cele 55 de familii studiate, 2 ori 3 membri ai familiei sufereau de ciroză.

Toate aceste date pledează pentru *o predispoziţie genetică la infecţia cronică cu virusul hepatitic B.*

Diferenţe genetice, în funcţie de anumite rase şi populaţii, provenite din variate continente (Europa, Asia, Australia) şi particularităţi evolutive ale infecţiei cu virusul B, au fost constatate de unele studii recente. Astfel, într-o cercetare din 1973 (9), efectuată pe 164 de pacienţi din Australia, Ceylon, India, Singapore şi Tailanda, autorii au constatat următoarele : prevalenţă mult mai mare (55%) de autoanticorpi (antinucleari, antimitocondriali şi antimuşchi neted) printre pacienţii (de origine europeană) din Australia. În contrast, proporţia persoanelor cu autoanticorpi a fost mult mai mică printre populaţiile din sud-estul Asiei ; astfel, în Ceylon — 14%, în India — 11%, în Singapore — 0%, în Tailanda — 8%.

Într-un alt studiu, urmărind cercetarea unei receptivităţi crescute, ereditare la antigenul $HB_s$, autorii au investigat, în acest scop, la Turin (Italia) pe italienii proveniţi din Sardinia, în comparaţie cu băştinaşii din Turin, ca : vîrstă, sex, loc de naştere şi prezenţa sau absenţa antigenului $HB_s$. S-au constatat mai multe anormalităţi hepatice şi imunologice la cei proveniţi din Sardinia : niveluri considerabil mai înalte de gammaglobuline, iar alfa-2-globulinele au fost corelate cu prezenţa de antigen $HB_s$.

*Deficienţa de IgA şi hepatita virală.* Este cunoscut că această imunoglobulină domină în secreţiile organismului, fiind considerată ca factorul principal în apărarea imună locală. Deficienţa în imunoglobulina A apare în cadrul unei deficienţe generale în imunoglobuline, dar mai frecvent în cadrul unor deficienţe izolate, selective, probabil ereditare, chiar la pacienţii cu aspect normal al electroforezei în gammaglobuline. Recent, *Benbassat* şi colab. (10) au studiat 12 cazuri de deficienţă selectivă în IgA, rezultată dintr-o cercetare imunoelectroforetică (screening) pe 2 600 persoane. La 5 din aceste 12 persoane s-a constatat o hepatită virală, iar la 2 din acestea — forme cronice. Autorii presupun că a fost şi receptivitate crescută prin absenţa IgA din secreţiile tractului gastrointestinal, unde această imunoglobulină ar putea juca

un rol important în protecția față de infecții. Se amintește, de asemenea, că hepatita de tip „lupoid" a fost constatată la 5 persoane cu deficiență selectivă în IgA de *Amman* și *Hong*, în 1971 (10). O astfel de perturbare imunologică, cu caracter ereditar, ar putea să contribuie la susceptibilitatea crescută față de hepatita virală și la dezvoltarea formei cronice agresive.

*Deficiența în alfa-1-antitripsină și evoluția hepatitei virale*. Existența în serul uman a acestei substanțe, cu rol de a inhiba acțiunea tripsinei și a altor enzime proteolitice, a căpătat o importanță deosebită în ultimii ani, în legătură cu unele manifestări patologice cu substrat genetic. Aproximativ 90% din alfa-1-antitripsină, pusă în evidență prin electroforeză, face parte din alfa-1-globuline (de unde și numele). Deficiența genetică a acestei substanțe a fost pusă în evidență de *Eriksson* (în 1965), în legătură cu emfizemul pulmonar la tineri, fapt confirmat de atunci de numeroși autori.

Începînd din 1969, deficiența în alfa-1-antitripsină a fost pusă în evidență și în unele boli hepatice și anume în ciroza și în hepatita neonatală. În prezent, rolul acestei deficiențe cu caracter ereditar (recesiv autosomal) este probat în mai multe asemenea cazuri. Astfel, *Berg* și *Eriksson* (11), în 1972, într-un studiu retrospectiv pe material necropsic, provenit de la adulți cu această deficiență au constatat frecvent ciroză și fibroză hepatică. Această asociere a fost confirmată apoi de *Campra* și colab., în 1973, de *Cohen* și colab., în 1973 etc. *Kumar P.* și colab. (12) au constatat această deficiență la o persoană cu hepatită cronică, făcînd parte dintr-o familie, în care unii din membri prezentau aceeași deficiență în alfa-1-antitripsină (transmitere autosomală recesivă). Un caz de asociere de emfizem pulmonar și ciroză primar biliară, la o persoană dintr-o familie, din care mai mulți prezentau această deficiență, a fost publicat de *Cars* și colab. (13).

Această deficiență, condiționată genetic, a fost semnalată și în unele cazuri de hepatită neonatală. Astfel, în 1969, *Sharp* și colab. (14) au publicat primele cazuri de ciroză hepatică juvenilă la 2 surori cu deficiență în alfa-1-antitripsină. Din 28 de copii cu hepatită neonatală, investigați în acest sens (16), la 5 s-a constatat o deficiență în alfa-1-antitripsină, determinată genetic (fenotip ZZ). Evoluția la această vîrstă se îndreaptă, aproape inevitabil, spre ciroză, puțini din acești copii ajungînd la vîrsta adultă. Lipsa oricărei terapii eficace face obligatoriu sfatul genetic, ținînd seama că părinții cu un copil cu această deficiență au șansa de 1:4 să dea naștere la copii cu acest deficit (15). Într-un studiu tip „screening", în care au fost cercetați 200 000 de nou-născuți din Suedia, cu privire la această deficiență, *Sveger* (16) a constatat la 120 deficiență în alfa-1-antitripsină (120 Pi Z). Din cei 120, 22 au prezentat 2 anormalități hepatice, de la icter intens și hepatosplenomegalie pînă la semne ușoare de laborator. Autorul conchide că fenotipurile *Pi Z* și *Pi SZ* se nasc cu disfuncții hepatice evidente din primele 3 luni de viață.

*Deficiența în glucozo-6-fosfat-dehidrogenază* ($G_6$-Ph-D). Această deficiență enzimatică a eritrocitelor este o genopatie (printre altele 59 legate cromosomul sexual X), cu o largă răspîndire în lume — cuprinzînd peste 100 de milioane de persoane. Răspîndirea acestei deficiențe corespunde, geografic, zonelor de răspîndire a malariei (sudul Europei, Africa Centrală, sud-estul Asiei),

ceea ce face ca această genopatie să fie considerată ca o reacţie de adaptare a organismului uman, transmisă ereditar (ţinînd seama că agentul malariei se dezvoltă greu pe hematiile cu deficit în $G_6$-Ph-D).

Evoluţia hepatitei virale la persoanele cu această deficienţă s-a dovedit a fi nefavorabilă. Hepatita evoluează cu mai multe forme severe, aşa cum au arătat cercetările făcute de *Leonescu* în Clinica I de boli infecţioase din Bucureşti (17). În unele cazuri, evoluţia poate fi chiar letală, contribuind şi anemia hemolitică intensă, aşa cum am arătat într-un caz studiat de noi (18). În astfel de cazuri, bilirubinemia — în mare parte provenită din distrugerea hematiilor în cursul hepatitei — a ajuns la cifrele cele mai înalte cunoscute: 32,9 mg% şi apoi 75 mg%. Observaţii asemănătoare au fost făcute în S.U.A. de *Fulop* şi colab. (19), care la 3 bolnavi cu hepatită virală şi deficienţă în $G_6$-Ph-D au constatat o hiperbilirubinemie extremă (69—75 mg%); unul din bolnavi a dezvoltat o hemoliză intensă intravasculară, cu insuficienţă renală, urmată de deces (ca şi în cazul nostru). Cazuri similare de evoluţie dificilă cu hemoliză acută în evoluţia hepatitei virale la persoanele cu această „eroare metabolică" au fost publicate şi de alţi autori între 1966 şi 1969 (20, 21, 22, 23).

*Antigenele de histocompatibilitate şi hepatita virală.* Un interes crescut a suscitat răspîndirea antigenelor de histocompatibilitate în legătură cu tulburările autoimune. Încă din 1972, *Mackay* şi *Morris* (24) au semnalat frecvenţa crescută a hepatitei cronice agresive la persoanele cu HL-A1 şi HL-A8. Într-o lucrare din 1974, *Galbraith* şi colab. (5) confirmă acest fapt, constatînd, pe 54 de bolnavi cu hepatită cronică activă, o frecvenţă de 48% a celor cu antigen HL-A1, de 52% a celor cu HL-A8, reprezentînd cifre semnificativ mai mari decît în grupul de control de 89 de persoane din aceeaşi regiune, la care au constatat proporţii de 22% şi respectiv 17%. Autorii au mai constatat următoarea relaţie negativă interesantă: absenţa antigenului HL-A8, în hepatitele cronice cu antigen $HB_s$ şi prezenţa HL-A3 la 64% din persoanele care nu posedau $HB_s$ S-ar părea că absenţa antigenului HL-A8 coexistă cu incapacitatea persoanelor respective de a elimina antigenul $HB_s$ (5). Alte cercetări privind histocompatibilitatea şi hepatita virală au fost făcute de *Zuckerman* (25).

O modalitate practică de decelare a unei predispoziţii genetice pentru cronicizarea hepatitei virale o constituie cercetarea *discromatopsiilor*, defect genetic care se întîlneşte de 4 ori mai frecvent la bolnavii cu hepatită cronică, decît la persoanele normale, aşa cum a rezultat din cercetările făcute în ţara noastră de *E. Nahorniak* (27). Acest autor a găsit că frecvenţa antecedentelor familiale de hepatopatie cronică este de 2% la persoanele cu simţ cromatic normal şi de 7,9% la cele cu deficienţă de simţ cromatic. Aceste date pledează pentru transmiterea genetică, împreună, a celor două defecte (27).

*În concluzie*, cercetările în domeniul particularităţilor genetice şi evoluţia hepatitei virale vor putea aduce clarificări interesante, privind polimorfismul evolutiv al acestei boli, şi pentru realizarea unei profilaxii viitoare, de ordin genetic.

## BIBLIOGRAFIE


1. **Zuckerman A. J., McDonald D.** — ABO Blood group and acute hepatitis, Brit. med. J., 1963, **II**, 537.
2. **Lewkonia M., Finn R.** — ABO Blood group distribution in serum hepatitis,

Brit. med. J., 1969, III, 268.
3. **Szmuness W.** şi colab. — SH antigen carrier state: relation to ABO groups. Brit. med. J., 1971, II, 198.
4. **Hersh T.** şi colab. — Blood-group Au Antigen and viral hepatitis, Lancet, 1971, I, 908.
5. **Galbraith R. M.** şi colab. — Histocompatibility antigens in active chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis, Brit. med. J., 1974, III, 604.
6. **Blumberg B.** şi colab. — Hepatitis and Au-antigen: autosomal recessive inheritance of susceptibility to infection, Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.), 1969, 62, 1 108.
7. **Voiculescu M., Angelescu M., Perederi S., Căruntu Verona** — Răspîndirea intrafamilială a hepatitei virale de tip B (sub tipar).
8. **Galbraith M.** şi colab. — Familial sero-imunological abnormalities in chronic hepatitis and biliary cirrhosis, New Engl. J. Med., 1974, 290, 63.
9. **Sutnick I. A.** şi colab. — Susceptibility to persistence of Au-antigene, Arch. intern med., 1975, 135, 1 072.
10. **Benbassat J.** şi colab. — Hepatitis in selective IgA deficiency, Brit. med. J., 1973, IV, 762.
11. **Berg N. O., Eriksson S.** — Liver disease in adults with alfa-1-antitripsin deficiency, New Engl. J. Med., 1972, 287, 1 964.
12. **Kumar P.** şi colab. — Alfa-1-antitripsin deficiency in chronic liver disease, Brit. med. J., 1974, I, 366.
13. **Cars O.** şi colab. — Alfa-1-antitripsin deficiency and primary biliary cirrhosis, Upsala J. med. Sci., 1975, 80, 93.
14. **Sharp H. L.** şi colab. — Cirrhosis assoc. with alfa-1-antitripsina deficiency, J. Lab. clin. Med., 1969, 73, 934.
15. **Porter C. A.** şi colab. — Alfa-1-antitripsin deficiency and neonatal hepatitis, Brit. med. J., 1972, III, 435.
16. **Sveger T.** — Liver disease in alfa-1-antitripsin deficitary detected by screening of 200 000 infants, New Engl. J. Med., 1976, 294, 1 326.
17. **Leonescu M., Marcu I., Pavel A., Xenachis A.** — Anemii hemolitice prin deficit în $G_6$-PH-D în hepatita epidemică, Al II-lea Congres de med. internă, Bucureşti, 11—13.IX.1969, p. 146—147 (în vol.).
18. **Voiculescu M., Păun L., Căruntu Verona, Dancu I.** — Anemie hemolitică acută letală în cursul hepatitei virale, prin deficit în $G_6$-Ph-D, Med. internă (Buc.), 1974, 1, 10.
19. **Fulop M.** şi colab. — Extreme hyperbilirubinemia, Arch. intern. Med., 1971, 127, 254.
20. **Salem G.** şi colab. — Acute hemolytic anemia complicating viral hepatitis in patients with G-6-Ph-D deficiency, Ann. intern. Med., 1966, 65, 1 210.
21. **Choremis C.** şi colab. — Viral hepatitis in $G_6$-Ph-D deficiency, Lancet, 1966, I, 269.
22. **Clenfield H.** şi colab. — Acute viral hepatitis. $G_6$-Ph-D deficiency and hemolytic anemia, Arch. intern. Med., 1969, 123, 689.
23. **Philips H., Silvers P.** — G-6-Ph-D deficiency, infect. hepatitis, acute haemolysis and renal failure, Ann. intern. Med., 1969, 70, 99.
24. **Mackay I. R., Harris J.** — Association of HL-A antigens with auto-imune acute chronic hepatitis, Lancet, 1972, II, 793.
25. **Zuckerman A. J.** — Genetic factors in hepatitis, Nature (Lond.), 1974, 248, 377.
26. **Vâţă Alla** şi colab. — Incidenţa hepatitei epidemice în raport cu hemotipul ABO şi factorul Rhesus, Rev. med. chir. (Iaşi), 1967, 4, 941.
27. **Nahorniak Em.** — Semnificaţia deficienţelor de simţ cromatic din cursul hepatopatiilor cronice, Teză de doctorat, Acad. Şt. Med., Buc., 1975.

10

# MORFOPATOLOGIA HEPATITEI VIRALE*

Forma letală a hepatitei virale a fost studiată în cursul epidemiilor, din perioada celui de al doilea război mondial, de către *Lucké* (1) și *Lucké* și *Mallory* (2) ; ei au aprofundat observațiile anterioare asupra atrofiei acute a ficatului, survenită în unele cazuri de „icter cataral". *Lucké* (3) a studiat și cazuri necropsiate la 2—14 luni de la debutul hepatitei, la care decesul s-a produs accidental, în multe dintre acestea constatînd vindecarea completă, cu refacerea structurii normale a ficatului.

Printre studiile efectuate în țara noastră, în perioada de după cel de al doilea război mondial, un studiu amănunțit anatomo-clinic a fost întreprins de către *Voiculescu*, *Mureșanu* și colab. (4), pe un număr mare de cazuri cu sfîrșit letal și cu o durată variabilă de evoluție (428 de cazuri, adulți și copii) ; acest fapt le-a permis o considerare dinamică a procesului anatomo- și histopatologic în momente evolutive diferite.

Cunoașterea tabloului morfopatologic complet al ficatului în hepatita virală și dinamica lui, în variatele faze și forme ale acestei boli, au devenit însă posibile după ce s-a introdus *puncția-biopsie hepatică* în practica diagnosticului și în cercetare. Astfel, după primele studii efectuate în urmă cu 30—35 de ani de către *Roholm* și *Iversen* (5), *Krarup* (6), *Axenfeld* și *Brass* (7), *Dible*, *MacMichael* și *Sherloch* (8), numeroase lucrări în Europa și în America au dezvoltat baza pentru interpretarea dinamică a modificărilor histologice succesive, care au loc în ficat, în cursul bolii (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16). De asemenea, s-a putut face o mai bună precizare a relației dintre tabloul clinic-biochimic și substratul histopatologic, în diferitele stadii ale bolii (17, 18, 19), corelație care ulterior, în urma adaptării puncției-biopsie hepatice la microscopul electronic, a putut fi adîncită pînă la nivelul structurilor subcelulare (20, 21, 22, 23).

O contribuție importantă la dezvoltarea experienței prin puncție-biopsie hepatică în țara noastră au avut-o o serie de lucrări (24, 25, 26, 27, 28).

Caracteristicile, morfogeneza și dinamica leziunilor ficatului în această boală au fost ulterior studiate extensiv în toată lumea. Mai recent,

---

* Capitolul este scris de dr. *Șt. Dediu*, șef de lucrări, Clinica I de boli infecțioase, I.M.F. — București.

interesul pentru cercetările pe fragmente de ficat, recoltate prin puncţie-biopsie hepatică, a crescut şi mai mult, în legătură cu descoperirea antigenului asociat hepatitei virale (antigenul Australia, antigenul hepatitei B). Din punct de vedere morfologic, s-a reînnoit necesitatea utilizării unor criterii histologice şi a unei nomenclaturi cît mai unitare. Un consens asupra acestor aspecte le-au adus, în ultimii ani, lucrările care sintetizează experienţa grupului internaţional de autori din diferite centre hepatologice (29), cu privire la : modificările histologice din hepatita virală şi terminologia lor, delimitarea diferitelor stadii ale bolii, sechelele ei, aprecierea prognosticului, criteriile de diagnostic diferenţial, clasificarea hepatitei cronice.

## HISTOPATOLOGIA HEPATITEI VIRALE. ASPECTE GENERALE

Tabloul histopatologic, în stadiul iniţial al hepatitei virale, se caracterizează prin trei tipuri de leziuni :

— *leziuni hepatocelulare* (degenerescenţă şi necroză de diferite grade) ;

— *modificări reactive* (infiltraţie cu celule inflamatoare, proliferare a celulelor stelate şi a altor celule mezenchimale, regenerare hepatoepitelială) ;

— *modificări ale arhitecturii lobulului hepatic* (distorsiunea cordoanelor de celule hepatice, prin fragmentarea trabeculelor şi colabarea tramei în zonele necrozate, urmate de regenerare).

Infiltraţia cu celule inflamatoare constituie în interiorul lobulului, împreună cu leziunile hepatocelulare polimorfe, aspectul de *hepatită intralobulară*. La nivelul spaţiilor portale, reacţia inflamatoare determină aspectul de *portită*. Aceste leziuni sînt constante şi caracteristice hepatitei virale acute, dar pot fi întîlnite atît în hepatita prelungită, cît şi în puseurile acute ale hepatitei cronice şi ale cirozei.

*Necroza hepatocelulară*, în forma comună, interesează celule izolate (necroză diseminată „unicelulară") sau grupe mici (necroză „focală") ; ea poate însă interesa şi zone lobulare delimitate (necroză „zonală", de ex. centrolobulară). Cînd se distrug suprafeţe mai mari din lobul, confluînd cu cele din lobulii vecini, ca în formele severe, necroza este „submasivă", iar în hepatita cu evoluţie letală fulminantă, necroza este „masivă", interesînd întreg sau aproape întreg parenchimul hepatic.

În afara focarelor ori zonelor de necroză, hepatocitele supravieţuitoare sînt în general tumefiate, cu citoplasma rarefiată (celule „balonizate") ; puţine hepatocite sînt atrofice, dînd naştere la „corpi acidofili", expulzaţi în spaţiul perisinusoidal şi care persistă mai mult decît alte leziuni hepatice. Uneori, se poate observa o proliferare a canaliculelor biliare, rar evocînd aspectul obstrucţiei biliare mecanice.

În stadiul mai tardiv, adesea apare — într-o măsură variabilă — un *colaps* şi o condensare a tramei reticulinice, ca şi o acumulare de *pigment* ceroid şi feruginos în macrofage, mai întîi în lobul şi apoi în spaţiile porte. Acestea din urmă sînt lărgite, putîndu-se uni între ele, dar fără a distruge arhitectura lobulară.

Modificările reziduale din *perioada de vindecare* includ atît inegalitatea celulelor hepatice, mai ales în jurul venei centrale, cît şi în infiltraţia cu celule inflamatoare în focare intralobulare şi în spaţiul port, aspect similar unei hepatite reactive nespecifice.

Schematic, variatele forme clinico-evolutive de hepatită virală pot fi grupate în următoarele *tipuri morfologice :*

În majoritatea cazurilor, după depășirea stadiului acut, evoluția bolii duce la rezoluție completă, cu restaurarea structurii normale a parenchimului hepatic, în urma reparării în cîteva săptămîni-luni a distrugerilor limitate, inițiale (*forma comună* a hepatitei virale). Rareori, necroza hepatocelulară este masivă, acută sau subacută, cu încetarea funcției organului (*hepatita letală*). Într-un număr de cazuri, cu *evoluție prelungită simplă*, leziunile păstrează un caracter acut, dar tind să se vindece, chiar după mai multe luni. În cazurile cu evoluție neobișnuit de lungă, leziunile *cronice* pot persista chiar ani de zile cu același caracter limitat, fără să ducă la remanierea arhitecturii lobulului hepatic (*hepatita cronică persistentă*). Alteori, în stadiul cronic, procesul inflamator periportal invadează pas cu pas periferia lobulilor, în timp ce necroza distruge trabeculele limitante, iar formarea de septuri tinde să subdivizeze lobulul hepatic (*hepatita cronică severă*). Septurile rezultă, în acest caz, printr-o activitate fibroblastică și conțin numeroase celule inflamatoare (*septuri active*), în contrast cu *septurile pasive*, care rezultă din colapsul tramei, după o necroză confluentă în stadiul acut al bolii și din compresia mecanică exercitată de către nodulii regenerativi. În baza acestor două mecanisme morfogenetice, *ciroza posthepatitică* poate rezulta fie în urma unei necroze extensive confluente, urmată de regenerarea nodulară și formare pasivă de septuri (*ciroza postnecrotică*), fie în urma unei hepatite cronice agresive (*ciroza portală difuză*). Ambele modalități de evoluție pot exista în același timp la unul și același bolnav. Septurile pasive colagenizate pot însă să fie rare și să persiste indefinit, fără consecințe importante asupra evoluției arhitecturii parenchimului hepatic și a funcției lui (*scleroză postnecrotică cicatriceală*).

În afara acestor tipuri morfologice și modalități de evoluție, un tablou histopatologic și clinic diferit (atipic) îl constituie *hepatita colestatică*, a cărei evoluție este obișnuit prelungită, dar fără ca aceasta să implice și progresia spre ciroză.

Majoritatea studiilor nu au constatat deosebiri histopatologice între hepatita cu virus A și hepatita cu virus B. Totuși, în unele observații (30, 31), leziunile parenchimatoase și activarea kupfferiană au fost mai intense în hepatita B (cu antigen Au pozitiv).

În descrierea care urmează, datele din literatură au fost coroborate cu experiența acumulată prin examinarea a peste 750 de biopsii hepatice prin puncție, efectuate (în mai multe cazuri repetat), în cursul hepatitei virale, comparativ cu aproximativ încă 250 de biopsii efectuate în alte afecțiuni însoțite de icter, la bolnavi internați în Clinica I de boli infecțioase din București. De asemenea, au mai putut fi studiate cîteva biopsii chirurgicale, ca și prelevări efectuate la necropsie, în cazul unor forme letale.

## TIPURI MORFOLOGICE

### HEPATITA VIRALĂ ACUTĂ, FORMA COMUNĂ (HEPATITA BENIGNĂ CU NECROZĂ DISEMINATĂ)

#### HISTOPATOLOGIA STADIULUI ACUT

Tabloul histopatologic al ficatului, în stadiul inițial al hepatitei virale, asociază trei grupe de leziuni și modificări structurale: degenerescență și necroză hepatocelulară, reacție mezenchimală și regenerativă, modificări ale arhitecturii lobulare.

*Leziunile hepatocelulare.* Aceste leziuni apar foarte

precoce la începutul bolii, încă din primele zile, la apariţia icterului ele fiind deja constituite şi chiar în curs de reparare. Încă din acest stadiu, mai ales în hepatita complet constituită, următoarele tipuri de leziuni degenerative se asociază cu necroza hepatocelulară :

*Intumescenţa clară* este o degenerescenţă hidropică (hiperhidratare) a citoplasmei, cu hipertrofia (intumescenţa) şi „clarificarea" celulei, leziune vizibilă numai pe piesele de biopsie : se caracterizează printr-o mare reversibilitate putînd însă trece şi în stadii mai avansate de „balonizare" ori de necroză de lichefacţie. Hepatocitele apar mărite, bine delimitate, cu o citoplasmă pală, greu colorabilă, cu membrana bine evidenţiată : în ansamblu, amintesc aspectul celulelor vegetale. Acest proces de hiperhidratare difuză (hidropizie) a citoplasmei, cu imbibiţie seroasă a constituenţilor ei, se produce în urma alterării permeabilităţii membranei celulei şi a organitelor ei, cu apariţia sindromului biochimic de citoliză.

*Balonizarea* constă în tumefierea şi mai avansată a hepatocitului, cu rarefierea maximă a citoplasmei, uneori microvacuolară sau presărată cu granule de pigment biliar.

Celulele clarificate şi balonizate pot să apară diseminate în întreg lobulul, aglomerîndu-se pe alocuri în grupe mai mari, mai ales în zona centrolobulară. Aceste stadii de degenerescenţă hepatocelulară sînt încă reversibile, cu potenţial de celule încă viabile, unele cu nuclei capabili de mitoză. Majoritatea hepatocitelor atinse de intumescenţă clară revin la normal (fapt verificat prin puncţie-biopsie repetată).

*Necroza* survine în unele celule balonizate, cînd nucleii degenerează pînă la dispariţie (carioliză), membrana celulară devine indistinctă (plasmoliză), în final întreaga celulă dispărînd fără urmă într-un proces de lichefacţie. În forma benignă a bolii, necroza este diseminată, interesînd hepatocite izolate (necroză unicelulară) sau grupe mici (necroză focală), dar poate interesa şi zone lobulare delimitate (necroza zonală), fără însă a distruge suprafeţe prea mari din lobul şi fără ca acestea să conflueze, ca în formele grave.

*Degenerescenţa acidofilă* constituie o modalitate mai gravă de degenerare a hepatocitului, dar în acelaşi timp, în contrast cu clarificarea şi balonizarea, se limitează la puţine celule. Invers hiperhidratării din balonizare şi topirii celulei din necroza de lichefacţie, procesul de degenerescenţă acidofilă realizează o hialinizare (omogenizare) iniţială, urmată de o condensare retractilă atrofică (citopicnoză), prin pierderea apei : *necroză de coagulare*. La început, bazofilia citoplasmei scade şi arii circumscrise devin dense şi omogen acidofile. Apoi acidofilia cuprinde întreaga citoplasmă, care se ratatinează, în timp ce nucleul se condensează şi el (picnoză), suferă procesul de cariorhexis şi în final dispare (carioliză). În acest stadiu, celula moartă, ratatinată, cu citoplasma coagulată, intens acidofilă, ia o formă sferică, globuloasă : *corp acidofil* (asemănat cu corpii Councilman din febra galbenă, dar nu conţine pigment maroniu ca aceştia). Puţin numeroşi (1—3 pe un lobul), corpii acidofili apar izolaţi unul de altul, liberi în spaţiile tisulare sau fagocitaţi de către celulele Kupffer : alteori, sînt împinşi în sinusoide. Deşi nu sînt absolut specifici, prezenţa lor adaugă un coeficient de siguranţă în diagnosticul hepatitei virale.

*Degenerescenţa* sau *încărcarea grasă* lipseşte, de obicei, în stadiul acut al bolii şi prezenţa acestui tip de leziune hepatocelulară, chiar de grad redus, se opune diagnosticului de hepatită virală, putîndu-se însă observa

in stadiul de convalescență, mai ales după o dietă hipercalorică sau după un tratament cu corticosteroizi sau cu antibiotice cu spectru larg.

Celulele hepatice nedegenerate prezintă alterări ușoare ca : neregularități de talie a nucleilor, discretă încărcare cu granule de pigment biliar.

*Modificările reactive.* Acestea constituie răspunsul țesutului hepatic la agresiunea virală, coexistînd îndeaproape cu leziunile hepatocelulare ; se manifestă prin : reacția mezenchimală, infiltrația cu celule inflamatoare și reacția regenerativă epitelială.

*Reacția mezenchimală* comportă inițial proliferarea celulelor stelate (celulele Kupffer). Acestea proliferează difuz, printr-o multiplicare activă, apărînd mai numeroase decît în mod normal, hipertrofiate și în activitate macrofagică (în legătură cu funcția de înlăturare a resturilor hepatocitelor necrozate). Citoplasma lor conține granule maronii, gălbui sau verzui, în care sînt amestecați pigmenți biliari, pigment feruginos și un pigment ceroid, apropiat de lipofuscină. Din cauza plasticității și a reactivității lor deosebite, celulele stelate se pot mobiliza local, constituind granuloame de resorbție la contactul cu focarele de necroză hepatocelulară.

*Infiltrația cu celule inflamatoare apare precoce,* atît în interiorul lobulului (constituind împreună cu leziunile hepatocelulare aspectul de „hepatită intralobulară), dar mai ales în spațiile porte („portită").

În interiorul lobulului, celulele inflamatoare apar repartizate printre sinusoide sau în aglomerări focale, mai ales în zona centrolobulară, în legătură cu ariile de necroză hepatoepitelială, înlocuind hepatocitele necrozate. Infiltratele sînt alcătuite din celule mononucleare, originea lor fiind probabil reticuloendotelială.

În spațiul port, infiltratele celulare apar, de asemenea, precoce și sînt mai accentuate, chiar dacă modificările intralobulare sînt discrete. Inițial sînt alcătuite — în cea mai mare parte — din histiocite, iar în stadiile următoare predomină limfocitele, la care se adaugă plasmocite și o participare variabilă a granulocitelor neutrofile și eozinofile. Mai tardiv, apar și macrofage încărcate cu pigment lipofuscinic. Spațiul port apare lărgit și se poate uni cu spațiile porte vecine, dar fără ca arhitectura lobulară fundamentală să fie distrusă și fără a indica un prognostic sever. Această lărgire a spațiului port poate avea și o altă consecință : dediferențierea regresivă pseudocanaliculară a extremităților periportale a trabeculelor hepatocelulare, fenomen limitat în forma acută benignă, dar care ia o amploare mai mare în forma prelungită (proliferare canaliculobiliară).

În regiunea centrolobulară, inflamația se evidențiază prin congestia venei centrale și aglomerarea în jurul ei de celule inflamatoare, asemănătoare celor din spațiul port, uneori însoțite de o îngroșare a peretelui venos (aspect de „flebită").

*Regenerarea hepatoepitelială* se manifestă de la început, cînd unele celule sînt în plină degenerescență, încă din cursul stadiului preicteric. Ea continuă și după dispariția leziunilor degenerative și eliminarea celulelor necrozate, încît — într-un stadiu mai tardiv în cursul bolii — agresiunea asupra parenchimului hepatic se reflectă la un moment dat mai mult prin regenerare decît prin degenerare.

Regenerarea începe în jurul ariilor de necroză, pornind din hepatocitele supraviețuitoare, dar mai ales la periferia lobulului. Ea se realizează atît prin mitoză, cît și prin amitoză și se traduce microscopic prin modificări ale celulelor și ale

trabeculelor hepatice. Inițial crește bazofilia citoplasmei (reflectînd creșterea sintezei de acid ribonucleic), apoi celulele se hipertrofiază, nucleii devin voluminoși, de mărime inegală și, încă din prima săptămînă de boală, se observă un număr variabil de imagini de mitoză ale nucleilor celulelor rămase intacte, urmate de apariția hepatocitelor bi- și multinucleate, de obicei mai mari decît vecinele lor în repaus. În hepatocitele normale, diviziunea celulară se desfășoară complet, dar în celulele balonizate, supraviețuitoare, plasmadiereza nu se poate face și devin multinucleate, putîndu-se observa imagini plasmodiale cu 2—3 nuclei, uneori și mai mulți și cu citoplasma balonizată ; în formă comună a bolii, celulele gigante sînt mai rar vizibile și prezența lor nu este caracteristică.

Coexistența leziunilor degenerative ale celulelor hepatice cu modificările lor regenerative dă în stadiul acut, la microscopul optic, un ansamblu lobular deosebit de polimorf (aspect „pestriț"), caracteristic hepatitei virale (fig. 19). Acest aspect polimorf este determinat de diversitatea aspectelor celulelor și nucleilor lor, de inegalitatea taliei, de numărul și de colorabilitatea acestora (anizocarie, anizocarioplazie, anizocariocromie). În special, inegalitatea de mărime a hepatocitelor (anizocitoză), determinată de tumefierea celulelor în intumescență clară sau balonizare, ca și hipertrofia și hiperbazofilia prin regenerare (anizocitocromie) perturbă atît aranjamentul lor în grosimea trabeculelor (anizocitotopie), cît și dispoziția radiară a acestora.

*Modificările lobulului hepatic.* În forma comună, modificările structurii lobulare (care apar ca rezultat al necrozei și al reacției mezenchimale și regenerative) sînt discrete, arhitectura fundamentală a lobulului rămînînd conservată. Inițial necroza și degenerescența interesează hepatocitele izolate, diseminate difuz ; aceste leziuni pot să predomine în porțiuni variate ale lobulului, cu necroză în focare, dar nici un teritoriu nu este scutit complet.

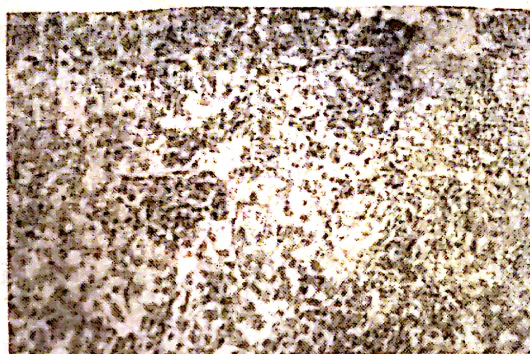
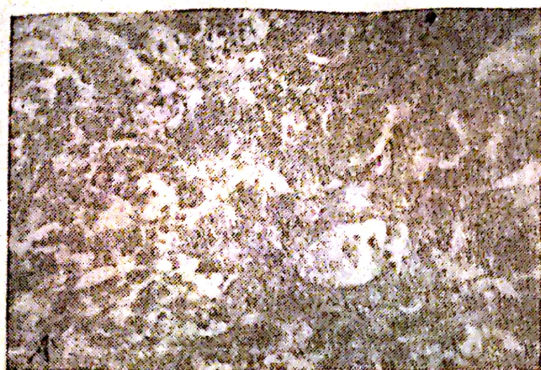


*Fig. 19. — Hepatită virală acută icterică* (in a 6-a zi de icter). Leziuni difuze și polimorfe hepatocelulare, degenerative și necrotice, alternînd cu regenerare focală. Desenul trabecular perturbat. Infiltrație limfomonocitară în spațiul port și în focare intralobulare (× 200) (*Șt. Dediu*).

În perioada următoare, se adaugă proliferarea celulelor stelate, infiltrația focală cu celule inflamatoare și reacția regenerativă epitelială : dezordinea trabeculelor și polimorfismul hepatocitelor devin maxime și, probabil prin adăugarea unei componente anoxice (compresiunea sinusoidelor prin hiperplazia și hipertrofia celulelor Kupffer), balonizarea și necroza celulară predomină în centrul lobulului. Evoluția ulterioară se caracterizează prin eficiența crescută a regenerării, diminuarea și dispariția leziunilor degenerative, refacerea trabeculelor hepatice și resorbția progresivă a infiltratelor cu celule inflamatoare.

În formele mai severe, necroza interesează grupe hepatocelulare mai mari, confluente, alcătuind zone cu dispoziție lobulară neregulată. Uneori, necroza poate să intereseze o porțiune mai mare din lobulul hepatic și chiar să apară „punți" de ne-



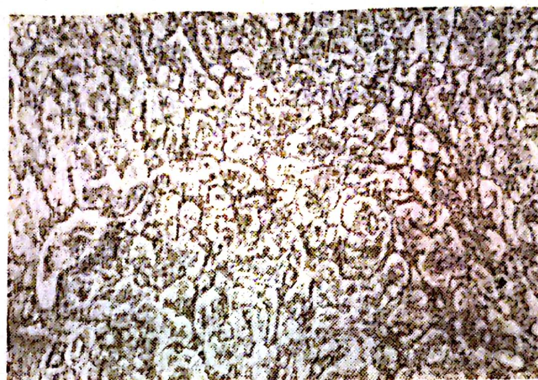


*Fig. 20.* — *Hepatită virală acută* (în a 12-a zi de icter)
A (× 400) — necroză hemoragică în jurul venei centrolobulare ; trabeculele restante prezintă anizocitoză marcată hepatocelulară, cu aspect foarte polimorf ; B (× 200) — impregnare argentică (Gömöry) ; în zonele de necroză, reticulul este colabat, dar conservat ; orientarea radiară este perturbată (*Şt. Dediu*).

croză extinse între lobulii vecini. În zonele de necroză, persistă numai stroma, capilarele sanguine şi celulele Kupffer şi apar eritrocite extravazate în afara sinusurilor congestionate, lipsite de suportul trabeculelor hepatocelulare (fig. 20A). Trama golită de celule epiteliale este conservată şi colabată (fig. 20B) şi prin condensarea pasivă apare îngroşată, dar în stadiul acut nu se observă o reală proliferare şi colagenizare a ei. În urma acestui proces, lobulii apar deformaţi, cu trabeculele amputate, dar arhitectura lor fundamentală rămîne conservată (fig. 21).

În general, nu există o sistematizare constantă a zonelor de necroză

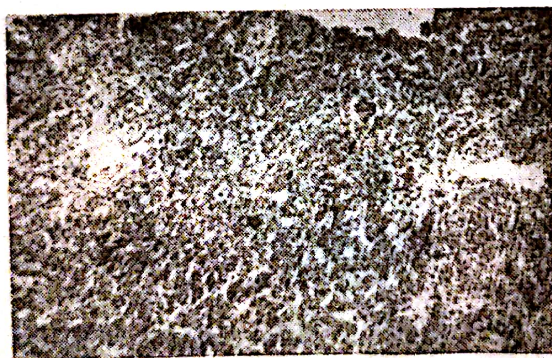


*Fig. 21.* — *Hepatită virală acută posttransfuzională* (în a 14-a zi de icter). Necroză zonală periportală, cu proliferare intensă canaliculo-biliară. Trabeculele hepatice amputate, deformate, dar arhitectura fundamentală a lobulilor este păstrată (× 200) (*Şt. Dediu*).

şi de colaps, în raport cu venele centrolobulare sau cu spaţiile porte ; ele apar mai degrabă ca porţiuni de ţesut hepatic decupate din parenchim, cu localizare variabilă în cadrul lobulului clasic, hexagonal. Topografia lor este explicată mai bine de concepţia acinară a structurii morfofuncţionale a ficatului (23, 33), concepţie după care agenţii nocivi pătrund în ficat de-a lungul unor „linii dinamice", orientate în jurul axului vascular al acinilor parenchimali. Zonele de distrugere epitelială se modelează după anatomia acinilor şi a teritoriilor circulatoare, interesînd predominant periferia acestora, oxigenată mai puţin. Pe preparatele histologice, neregularitatea topografică a acestor zone se explică prin secţionarea acinilor în diverse planuri.

În restul parenchimului, sînt vizibile modificări histopatologice obişnuite hepatitei virale, ca : hepatocite balonizate, corpi acidofili, hiperplazie a celulelor Kupffer, cu fagocitoză de lipofuscină, focare de infiltraţie cu celule inflamatoare. Venele eferente („centrolobulare") prezintă localizarea lor obişnuită, centrală şi adesea peretele lor apare îngroşat, îmbibat cu proteine amorfe, vizibile şi în lumen, provenite din necroza celulelor învecinate (fig. 22). Obiş-

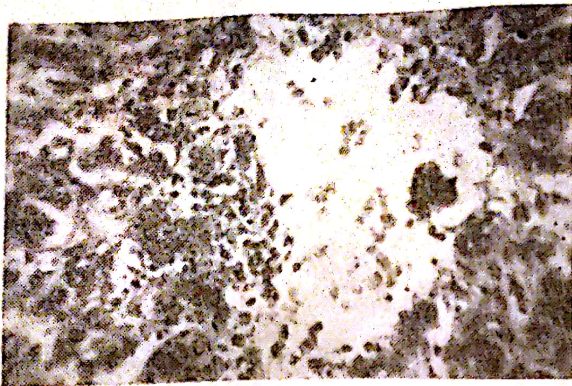


*Fig. 22.* — *Hepatită virală acută* (în a 15-a zi de icter). Zonă centrolobulară. Fibrină, detritusuri și hematii în vena centrală ; în jurul ei necroză, infiltrație monocitară, corpi acidofili, hepatocite balonizate și cîteva imagini regenerative (× 400) *(Șt. Dediu)*.

nuit, semnele de colestază intrahepatică lipsesc sau sînt puțin pronunțate : impregnare cu granule de pigment biliar a cîtorva hepatocite tumefiate, centrolobulare.

Capiliculele biliare se evidențiază slab, din cauza tumefierii hepatocitelor : uneori, pot conține blocuri proteice, iar în zona centrolobulară se pot observa mici trombi biliari (retenția de bilă este proeminentă, chiar în stadiul precoce, în *tipul colestatic* al hepatitei virale).

Trama reticulinică este conservată, chiar și în zonele de necroză, nesuferind întreruperi, fapt care realizează o condiție importantă în asigurarea regenerării și reconstrucției trabeculelor. În stadiul mai tardiv, la nivelul teritoriilor necrozate, această rețea se turtește *(colaps)* și se condensează, apărînd îngroșată, dar în stadiul acut nu se observă o reală proliferare și o colagenizare a ei.

Spațiile porte sînt lărgite și bine evidențiate, infiltrate în grade variabile cu celule inflamatoare. Proliferarea canaliculelor biliare la acest nivel are, de asemenea, o intensitate variabilă, fiind mai accentuată în stadiul tardiv, cu regenerare epitelială activă după o distrugere mai importantă, ca treptat să poată retroceda complet, pe măsura refacerii trabeculelor hepatice.

Nici una dintre modificările histologice descrise nu este singură specifică, dar caracterul constant al leziunilor de „hepatită intralobulară", cu polimorfismul leziunilor hepatocelulare, reacția inflamatoare și proliferarea celulelor Kupffer, regenerarea intensă și neregulată, diversitatea de combinații, în care apar, și dinamica lor sînt însă marcat caracteristice, încît pot fi considerate că au o mare valoare diagnostică, aproape patognomonică pentru faza acută a hepatitei virale. În aprecierea stadiului de evoluție, trebuie însă să se țină seama că modificări histologice de hepatită intralobulară apar și la bolnavii cu hepatită cronică sau cu ciroză, care prezintă acutizări ale simptomatologiei bolii.

### HISTOPATOLOGIA PERIOADEI DE VINDECARE (STADIUL TARDIV)

Dacă au depășit atacul inițial al bolii, marea majoritate a bolnavilor se vindecă fără sechele *(hepatită benignă)*. Durata variabilă, de maximum 3—6 luni, necesară pentru o vindecare completă, este în mod obișnuit proporțională cu întinderea distrugerilor parenchimatoase inițiale. După necroza unui număr variabil de hepatocite, regenerarea înlocuiește distrugerile, trabeculele hepatice și capiliculele biliare sînt reparate, cu restaurarea arhitecturii lobulare, reluarea fluxului biliar și a întregii funcții hepatice (vindecarea histologică este în general paralelă cu cea clinică și biochimică, dar adesea ea poate întîrzia un oarecare timp față de acestea din urmă).

*Histologic*, în acest stadiu, semnele de regenerare și de restaurare ale structurii inițiale a lobului hepatic domină cantitativ asupra celor care traduc lezarea ei (34). Regenerarea este vizibilă mai ales periferic.

Ultimele hepatocite care revin la normal sînt cele din vecinătatea venei centrolobulare, în jurul căreia se mai pot observa rare celule balonizate ori degenerate acidofil. În focarele și zonele de necroză, rețeaua de reticulină s-a colabat, dar nu s-a distrus, de-a lungul ei regenerarea putînd reface trabeculele hepatocelulare. Paralel, infiltratele intralobulare cu celule inflamatoare diminuă și treptat dispar, în spațiul port putînd însă să persiste mai mult timp, dar cu delimitare netă de trabeculele periferice. Unele celule Kupffer conțin pigment ceroid, tinzînd să migreze spre spațiile porte, unde macrofagele pigmentate persistă printre celulele inflamatoare. Regenerarea epitelială se traduce prin inegalitatea hepatocitelor, unele fiind mari, cu doi ori mai mulți nuclei, putînd comprima capiliculele biliare și determinînd o ușoară colestază centrolobulară. Aceasta este însă temporară, dispărînd după restructurarea treptată a aranjamentului normal al trabeculelor hepatocelulare, cu refacerea pereților și a lumenului capiliculelor biliare și a joncțiunii lor cu canaliculele portale.

În stadiul tardiv de *hepatită reziduală*, modificările histologice seamănă cu tabloul hepatitei reactive nespecifice, de care se deosebește printr-un ușor polimorfism al hepatocitelor centrolobulare și prin prezența pigmentului ceroid în macrofagele din spațiile porte.

## HEPATITA VIRALĂ LETALĂ (HEPATITA CU NECROZĂ MASIVĂ, HEPATITA MALIGNĂ)

Forma letală a hepatitei virale survine imprevizibil în 1—2% din îmbolnăviri, comportînd distrugerea tuturor sau a majorității celulelor hepatice. Această situație este incompatibilă cu viața, ducînd la încetarea funcției ficatului și la moarte (în 70—90% din cazuri), cu tablou clinic de comă hepatică, prin insuficiență hepatică acută („endogenă").

Acest proces se desfășoară cel mai adesea în timp scurt : *forma supraacută* sau *fulminantă* apare în primele 3 zile de la debutul icterului, iar *forma acută* în primele 10 zile ; ambele prezintă o necroză masivă, interesînd întreg ficatul, cu *atrofie hepatică acută*. În *forma subacută*, acest proces durează cîteva săptămîni, pînă la cîteva luni, cînd necroza hepatică este submasivă, cu *atrofie hepatică subacută* sau *subcronică*.

*Patogenia* necrozei masive a ficatului în hepatita virală a fost variat interpretată, discutîndu-se mult dacă factorul hotărîtor al acestei distrugeri „catastrofale", cu evoluție acută sau supraacută, îl constituie un tip special de virus, cu virulență crescută, sau o rezistență scăzută a ficatului sau alți factori de teren. În acest sens, au fost incriminate pe rînd diferite cauze :

*Hepatita B* („hepatita de inoculare, hepatita serică") a fost remarcată mai de mult de către unii autori (35), ca fiind implicată în majoritatea cazurilor de hepatită malignă.

*Virulența* particulară a unui virus a fost sugerată și de către observarea unor epidemii maligne de hepatită infecțioasă, cu mortalitate mare, ca cele apărute în Scandinavia, Basel, Sicilia, India (36). Totuși, apariția unor forme letale, în cadrul epidemiilor obișnuite de hepatită predominant neletală, a pledat în sensul unui agent infecțios comun.

*Calitatea ficatului*, cu o „fragilitate constituțională genetică" (37), i-ar conferi o rezistență atît de scăzută, încît face posibilă distrugerea întregului țesut parenchimatos ; nu s-a putut însă identifica un astfel de substrat. Denutriția (în special proteică) și alcoolismul au apărut ca factori favorizanți, în unele cazuri,

dar în multe alte cazuri, aceşti factori nu au putut fi incriminaţi.

*Repausul fizic* şi *dieta* nu au apărut în unele observaţii (38) să aibă o importanţă evidentă, influenţa nerespectării lor fiind de altfel greu sesizabilă, dată fiind brutalitatea cu care de obicei survine această formă malignă de hepatită.

*Etiologia de tip B* a hepatitei maligne, afirmată actualmente de prezenţa antigenului $HB_s$ (antigenul Australia, antigenul hepatitic B), a revenit în concepţia unor autori asupra producerii necrozei masive hepatice, dar pe o bază imunologică. Conform acestei concepţii, rolul determinant revine nu unei virulenţe crescute a virusului B, ci reacţiei imune particulare a gazdei (de natură genetică ?), faţă de virusul asociat cu acest antigen.

Observaţiile privind *raportul cantitativ* dintre prezenţa antigenului hepatitic B şi anticorpii serici anti-B (39, 40) au dus la conceptul că hepatita virală nu este consecinţa acţiunii patogene directe a virusului, ci a unui proces *imunopatologic*, în care gradul de severitate a leziunilor hepatice este proporţional cu intensitatea producerii de anticorpi, în încercarea organismului-gazdă de a se debarasa de antigenul asociat virusului. În hepatita malignă, anticorpii sînt în exces faţă de antigen, putînd merge pînă la mascarea acestuia în complexe imune. Liza celulelor hepatice este determinată de acţiunea nocivă (citotoxică) a acestor complexe imune circulante, ori poate de un răspuns imunologic de tip celular (mediat de către celulele limfoide), care se desfăşoară la nivelul ficatului. După aceste date, cu cît cantitatea de anticorpi este mai mare, cu atît titrul de antigen dozabil apare mai slab, iar atingerea hepatică este mai severă (41).

În hepatita malignă, acest proces imunopatologic culminează cu reacţie violentă de tip *hipersensibilizare* „anafilactogenă" (42), care determină necroza masivă hepatică. În sprijinul acestei ipoteze, pledează şi tabloul anatomoclinic brutal, de tip *hiperergic*, care se instalează de cele mai multe ori în primele zile de icter ; de asemenea, rezultatele bune raportate în urma corticoterapiei administrate precoce (în precoma hepatică) sugerează o interceptare şi o diminuare a procesului imunopatologic (43).

*Morfogeneza* necrozei masive a ficatului reprezintă generalizarea leziunilor din hepatita acută neletală, cu distrugerea — practic completă — a parenchimului organului. La aceasta, contribuie într-o măsură importantă şi acţiunea fermenţilor autolitici hepatici, la care se mai adaugă şi dereglările circulaţiei intralobulare, rezultate din reacţia mezenchimului, simultan cu acumularea de resturi celulare în sinusoide. În forma fulgerătoare, nu se constată aspecte hepatoepiteliale de necrobioză cu evoluţie gradată, resturile celulelor moarte fiind rapid eliminate prin circulaţie ori fiind dizolvate şi absorbite (44).

În observaţiile de vindecare clinică a hepatitei acute comatoase, datorată capacităţii mari de regenerare a ficatului, este probabil că în stadiul de comă substratul lezional a fost mai puţin grav decît în necroza masivă cu atrofie acută letală. Regenerarea compensează cea mai mare parte din zonele necrozate, cu preţul unor focare ori zone de colaps şi de condensare a tramei, care ulterior se poate colageniza. Acest ţesut cicatriceal, care devine acelular, este mai degrabă o „cicatrice postnecrotică" (scleroză postnecrotică, ficat cicatriceal), care nu trebuie confundată cu o ciroză postnecrotică (45). Alteori, însă, în acest tip de hepatită „aproape letală", regenerarea după necroza submasivă iniţială nu

mai poate reface structura ficatului şi — în final — duce totuşi la dezvoltarea cirozei, cu caracterele tipului postnecrotic, propriu cirozei posthepatitice.

Durata supravieţuirii după un atac grav de hepatită este dependentă de cantitatea de ţesut hepatic funcţional rămas. Cu cît supravieţuirea va fi mai lungă, cu atît mai mare va fi cantitatea de ţesut hepatic regenerat, formîndu-se noduli regenerativi de diferite mărimi, separaţi prin benzi de colaps şi de condensare a stromei. În mare parte, ţesutul hepatic regenerat nu este încă funcţional şi se necrozează din nou, necroza şi hemoragia alternînd cu regenerarea. Acest mecanism anulează, în final, încercările de regenerare, moartea producîndu-se într-o fază subacută.

*Aspectul macroscopic.* În formele letale ale hepatitei virale, atrofia hepatică este de obicei cu atît mai marcată, cu cît forma de boală este mai acută.

În forma acută, ficatul este mult micşorat, cîntărind în jur de 1 000 g şi uneori mult mai puţin cu suprafaţa netedă, dar capsula poate fi încreţită. Ţesutul hepatic este flasc. Pe secţiune, culoarea parenchimului hepatic variază de la zone galbene-pal cu margini neregulate (focare de atrofie galbenă acută), de consistenţă moale, corespunzînd necrozei parenchimatoase, la pete brune-roşu închis, neregulat distribuite (atrofie roşie subacută). Această schimbare a coloraţiei din galben în roşu este rezultatul umplerii pasive a sinusoidelor cu sînge, după necroza celulelor hepatice. Uneori, alternanţa regulată a celor două tipuri de atrofie dă ficatului un aspect pestriţ „muscad", cu un fals aspect de ficat cardiac. Într-un număr de cazuri, leziunile atrofice predomină la nivelul lobului stîng.

În forma subacută (subcronică), ficatul este de asemenea mult micşorat, iar suprafaţa lui şi aspectul pe secţiune prezintă o mare diversitate de modificări, depinzînd de gradul de necroză, de colaps şi de regenerare. Astfel, se constată: teritorii de retracţie şi zone atrofice dispuse variabil, alternînd cu zone neregulate verzui ori gălbui, în care desenul parenchimului hepatic este conservat, şi cu regiuni de regenerare nodulară. Consistenţa organului este mai crescută, elastică. Necroza urmată de colaps şi de regenerare nodulară, colestaza, dilatarea pasivă a sinusoidelor, începutul de scleroză produc o mare variabilitate de aspecte macroscopice ale ficatului, mai ales în lobul stîng, depinzînd de întinderea ţesutului hepatic necrozat şi de durata de supravieţuire, după atacul sever iniţial. Consecutiv acestuia, încercările de regenerare a parenchimului hepatic sînt răspunzătoare, în cea mai mare parte, de diversitatea şi de dinamica leziunilor întîlnite.

*Aspectul microscopic.* Studiile clasice au fost făcute pe piesele de necropsie, dar mai recent, sub acoperire cu fracţiuni coagulante (pentru a corecta sindromul hemoragic) s-au efectuat şi puncţii-biopsii, pe care să se poată observa diferenţele faţă de aspectul post-mortem, înaintea modificărilor autolitice (46) ori în scop de apreciere a prognosticului şi a instituirii măsurilor de terapie intensivă (47).

În forma fulgerătoare (supraacută), se constată la început ruperea trabeculelor hepatocelulare, cu degenerescenţă balonizantă şi formare de corpi acidofili. Apoi, hepatocitele dispar aproape în întregime, uneori resturi de travee rămînînd la periferia lobulului, cu celule încă vii, hipertrofiate, adesea cu citoplasma balonizată. Regenerarea este nulă sau aproape nulă ; se mai găsesc doar resturi de epitelii, nu-

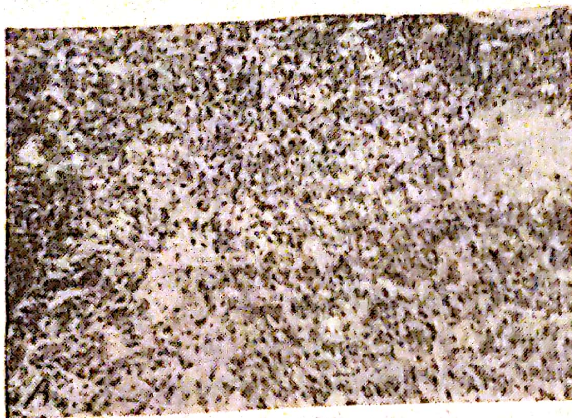






*Fig. 23.* — *Hepatită virală fulminantă letală* (în a 4-a zi de icter și a 6-a zi de boală).

A (× 200) — necroză hepatică masivă, cu dispariția tuturor hepatocitelor ; persistă celule Kupffer, detritusuri epiteliale, nuclei picnotici ; vena centrolobulară cu pereți distruși și detritusuri în lumen ; regenerare nulă ; reacția inflamatorie nu a avut timp să apară ; B (× 200) — impregnare argentică Gömöry ; reticulul colabat, golit de celule hepatice, cu densificare mai accentuată în focare (*Șt. Dediu*).

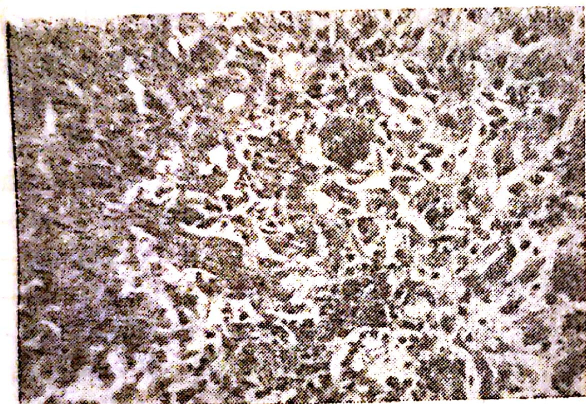
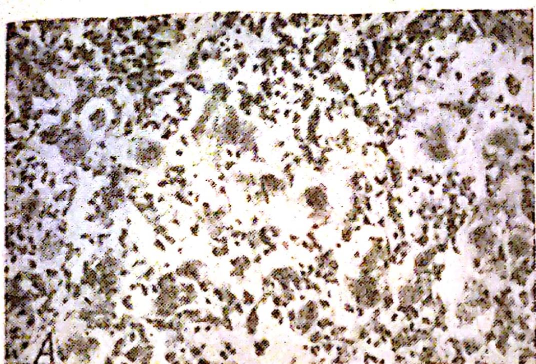


*Fig. 24.* — *Hepatită virală acută letală* (deces în a 6-a zi de icter). Necroză hepatică masivă, cu dispariția aproape în totalitate a celulelor epiteliale, persistînd rare hepatocite în necrobioză. Încercare de regenerare pseudocanaliculară în vecinătatea spațiului port, unde a apărut reacția inflamatoare (× 200) (*Șt. Dediu*).

clei picnotici, picături de grăsime, detritus proteic și granule de pigment biliar (fig. 23 A). Țesutul hepatic este de nerecunoscut, dar frapează conservarea reticulului, cu orientarea radiară a sinusoidelor (fig. 23 B). Acestea conțin resturi proteice și eritrocite, putîndu-se observa și zone hemoragice, mai ales centrolobular. Celulele Kupffer și histiocitele au o citoplasmă bazofilică și conțin material fagocitat (inclusiv lipofuscină), rezultat din dezintegrarea celulelor hepatice. Spațiile porte sînt infiltrate cu monocite, limfocite și un număr variabil de polinucleare și eozinofile ; ele se recunosc din cauza proliferării canaliculelor biliare, pornind din resturile de trabecule, delimitînd lobulii (fig. 24).

În forma acută n e f u l g e r ă t o a r e, reacția inflamatoare este mai pronunțată. Celulele inflamatoare au tendință să înlocuiască epiteliul distrus : reticulul, pe alocuri colabat, este încărcat cu histiocite, limfocite, plasmocite și mai puține granulocite, constituind un adevărat țesut de granulație cu aspect de țesut conjunctiv tînăr. Se văd lobuli dezertici, cu periferia marcată de proliferarea canaliculelor biliare. În alți lobi, necroza este încă în evoluție, regenerarea hepatocitelor s-a oprit și se observă celule hipertrofiate (fig. 25 A și B).

În forma s u b a c u t ă, necroza hepatică submasivă coexistă cu regenerarea nodulară a parenchimului supraviețuitor, colaps și început de colagenizare a fibrelor de reticulină, stază biliară intralobulară și proliferare mai accentuată kupfferiană și canaliculobiliară. Distrucția celulară este și aici extensivă, confluentă, cu distorsiunea majorității lobulilor, interesînd centrul acestora, cu punți interlobulare ori lobuli întregi și



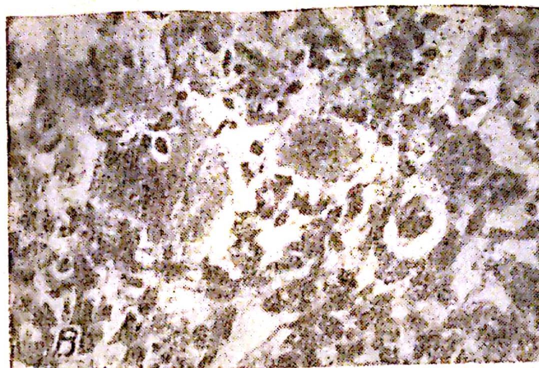


*Fig. 25. — Necroză masivă, cu deces în a 12-a zi de boală.*

A (× 200) — persistența în periferia lobulilor a unor mici insule de hepatocite cu alterări grave, unele în necrobioză ; hiperplazie difuză a celulelor Kupffer și infiltrație limfomonocitară ; *B* (× 400) — hepatocite restante mult hipertrofiate, balonizante, unele gigante, cu citoplasma degenerată granular și marginea clarificată, rău delimitată (*Șt. Dediu*).

chiar grupe de lobuli. În zonele de necroză masivă, se vede colapsul fibrelor de reticulină (fig. 26), și infiltrație intensă cu celule inflamatoare, limitele foștilor lobuli recunoscîndu-se prin proliferarea canaliculelor biliare. Uneori, mai multe teritorii portale sînt retractate și înglobate în mase inflamatoare dense, cu aspect pseudogranulomatos. În regiunile în care necroza nu a fost atît de extinsă, regenerarea a dus la formarea de noduli parenchimali, de mărime variabilă, aparent distribuiți la întîmplare și înconjurați de țesut de granulație. Ei sînt alcătuiți din trabecule hepatocelulare mai groase față de normal, cu două sau cu mai multe rînduri de celule, dispuse nefuncțional, fără prezența venei centrale și fără dispoziție radiară. Noile hepatocite sînt hipertrofice, cu bazofilie crescută și nuclei proeminenți, sugerînd o activitate anabolică intensă. Uneori, se formează mase plasmodiale gigante, cu 2—8 nuclei (fig. 27), ori structuri pseudoacinoase cu precipitate de pigment biliar în capiliculele biliare ; în unele cazuri, staza biliară este destul de accentuată. Masele de celule regenerate comprimă septurile pasive formate din colabarea tramei preexistente, unele fiind în curs de colagenizare, realizînd aspectul tranziției spre ciroza postnecrotică.

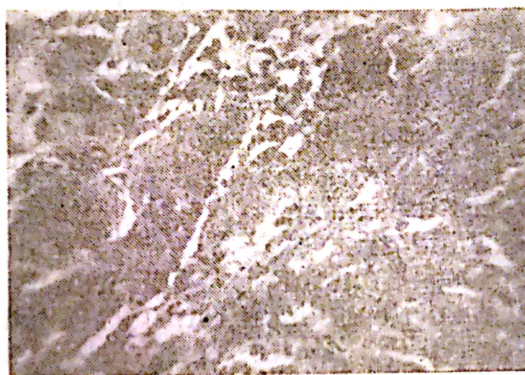


*Fig. 27. — Hepatită virală subacută letală* (deces în a 25-a zi de icter). Se observă teritorii dezertice postnecrotice, cu țesut de granulație, alternînd cu insule de parenchim regenerat; unele celule hepatice sînt gigante, de tip plasmodial, cu 3—8 nuclei (× 400) (*Șt. Dediu*).

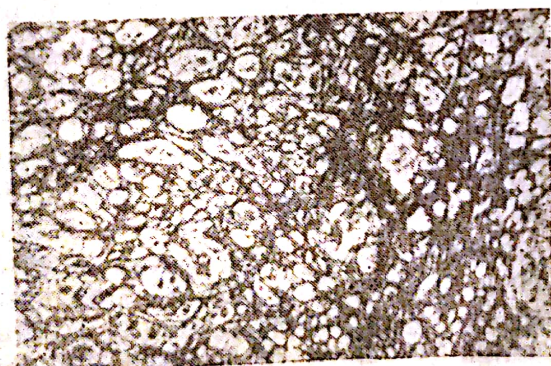


*Fig. 26.* — Colapsul tramei postnecroză submasivă și condensarea fibrelor de reticulină în teritoriile necrozate, cu alterarea marcată a arhitecturii lobulare (impregnare argentică Gömöry, × 400) (*Șt. Dediu*).

Nu se poate trage o linie netă între necroza submasivă, atrofia subcronică și ciroza postnecrotică, unele leziuni din prima trecînd imperceptibil în stadiile următoare.

## FORME ATIPICE DE HEPATITĂ VIRALĂ ACUTĂ

### HEPATITA ANICTERICĂ

Atipia esențială a acestei forme de hepatită virală o constituie absența icterului, din punct de vedere histopatologic prezentînd leziuni în general identice cu cele din forma comună, cu necroză diseminată, dar de obicei mai ușoare, predominînd în zona centrolobulară.

Importanța hepatitei anicterice a crescut pe măsură ce s-a cunoscut mai bine frecvența ei, după datele mai vechi (citate de 46), circa 70% din cazurile epidemice în focarele din colectivități, dintre care 20% total asimptomatice din punct de vedere clinic. Această frecvență este actualmente susceptibilă de a fi corectată în plus prin cazurile depistate și diagnosticate cu ajutorul testelor de decelare a antigenului $HB_s$ (Australia). Aceleași considerații pot fi valabile și în ce privește rolul acestei forme în răspîndire a virusului. De asemenea, interesul față de hepatita anicterică a crescut și din punct de vedere clinic, deoarece studiile histologice (puncție-biopsie hepatică), efectuate în focarele epidemice (48, 49, 50), au constatat în unele cazuri, trecerea în stadiul cronic.

*Histopatologic*, în stadiul acut, leziunile de necroză diseminată, similare hepatitei virale icterice comune, într-o formă ușoară (fig. 28), la copil se pot asocia cu o reacție mezenchimală mai marcată (51). Uneori, leziunile nu au putut fi deosebite de o hepatită reactivă nespecifică, reprezentînd probabil faza de

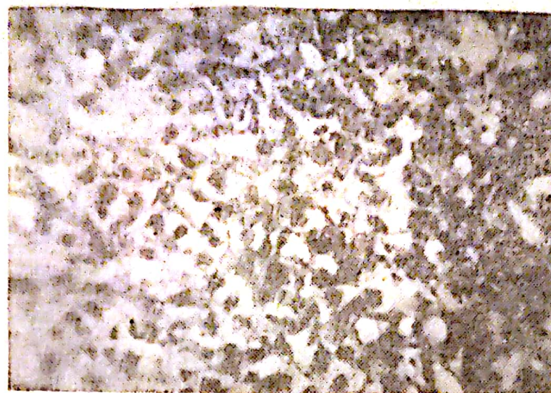


*Fig. 28. — Hepatită virală acută cu evoluție anicterică* (puncție-biopsie hepatică în a 6-a zi de boală). Inegalitate de talie și colorabilitate a hepatocitelor, predominînd celulele în intumescență clară. Mici focare de hiperplazie a celulelor Kupffer, postnecroză unicelulară (× 200) *(Șt. Dediu)*.

regresiune (52), iar alteori s-au constatat modificări histopatologice mai întinse, în stadiul subacut ori cronic, chiar de tip cirotic, la bolnavi cu debut aparent acut (53).

### FORMA COLESTATICĂ A HEPATITEI VIRALE

Importanța individualizării acestei forme de hepatită virală este justificată de către frecvența crescută a icterelor cu sindrom de colestază intrahepatică, dificultățile de diagnostic etiologic și problemele legate de decizia terapeutică. Disputele asupra patogeniei și tabloului histopatologic se reflectă și în terminologia variată cu care a fost denumită: „hepatita colangiolitică" (54), „forma pericolangiolitică a hepatitei virotice" (55), „hepatita cu evoluție colestatică" (56), „forma colestatică a hepatitei virale" (57).

Existența și frecvența acestei forme de hepatită virală, argumentate în trecut epidemiologic, putînd totaliza 10—20% din cazuri (58), ca în epidemia din Delhi (1955), actualmente pot fi mai bine documentate și prin cazurile sporadice de icter hepatitic colestatic cu antigen $HB_s$ prezent. În aceste din urmă cazuri,

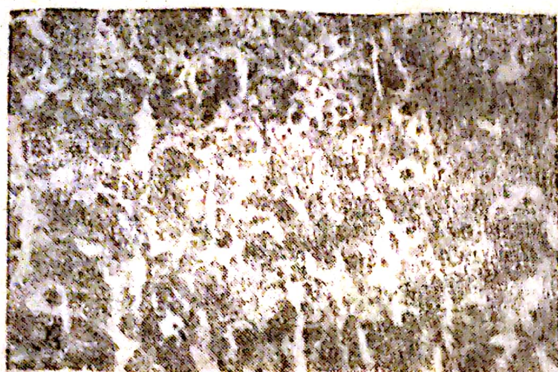
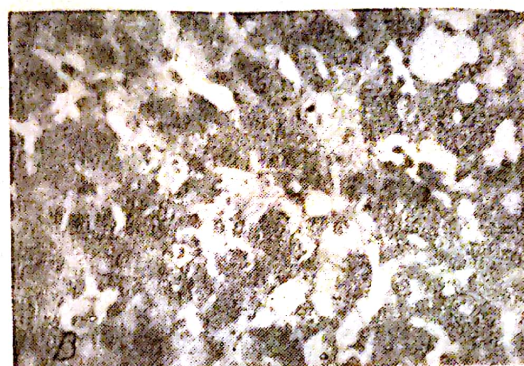



*Fig. 29.* — *Hepatită virală colestatică* (în a 30-a zi de icter)
A (× 200) — colestază intralobulară, coexistînd cu leziuni degenerative polimorfe, asemănătoare celor întîlnite în hepatita virală : inegalitate de formă, dimensiuni şi colorabilitate a hepatocitelor ; *B* (× 400) — trombi biliari în capiliculele biliare şi grămezi de pigment în hepatocite, unele balonizate „spumoase", în zona de stază biliară *(Şt. Dediu).*

diagnosticul diferenţial cu icterul mecanic (adesea foarte dificil) şi cel prin colestază intrahepatică cu altă etiologie (toxică, medicamentoasă, de sarcină, congenital-enzimopatică) este mult uşurat. De asemenea, din punct de vedere al diagnosticului, această formă de hepatită virală (hepatită colestatică primară) mai trebuie deosebită de hepatita prelungită cu colestază supraadăugată (colestază „epifenomen"), în care unda colestatică survine secundar, după primele 2 săptămîni de evoluţie a unei hepatite cu semne clinice şi modificări biochimice pînă atunci obişnuite (59). Durata şi prognosticul bolii sînt apreciate diferit : similare celor din hepatita virală obişnuită, observîndu-se vindecări complete, chiar dacă evoluţia a durat 2—6 luni (60) ; se admite însă că în unele cazuri se poate croniciza, ducînd la dezvoltarea unei ciroze biliare primare (61). Pînă în prezent, nu se ştie dacă această variantă a hepatitei virale este condiţionată de un virus atipic sau de unii factori de teren, constituţionali ori predispozanţi, endocrini, enzimatici sau alergici (62).

*Histopatologic*, în cazurile „tipice", care nu comportă dificultăţi de diagnostic, pe lîngă alterările hepatoepiteliale comune hepatitei virale, se observă o netă retenţie încă din stadiul precoce al bolii, mai ales în capiliculele biliare din jurul venei eferente (fig. 29 A şi B). Se constată prezenţa polimorfismului hepatocelular clasic al hepatitei virale, cu apariţia de celule balonizate şi corpi acidofili, asociaţi cu reacţie kupfferiană. În spaţiile porte, se pot constata infiltrate inflamatoare mai accentuate, cu o participare mai mare a polinuclearelor neutrofile, pe lîngă alte celule observate obişnuit în hepatita virală. Acest aspect suplimentar de „colangiolită" ori „pericolangiolită" nu este suficient de bine explicat.

Datele existente sînt neconcludente asupra morfogenezei leziunilor, specificităţii lor şi cauzelor colestazei din această formă de hepatită, ele neputînd fi elucidate nici prin studiile la microscopul electronic şi, în general, diferenţierea ei faţă de colestazele de altă cauză, rămîne dificilă.

## HEPATITA VIRALĂ PRELUNGITĂ SIMPLĂ (HEPATITA PERSISTENTĂ ACUTĂ)

În aproximativ 20—25% din cazurile icterice, hepatita virală nu retrocedează pînă la 2—3 luni de evoluţie (ca în forma comună), ci boala (cu debut mai sever) persistă,

neintrerupt ori cu recrudescențe și recăderi, dar fără semne de agravare. Icterul se prelungește, dar este de intensitate discretă-moderată, cu stare generală mai degrabă bună. Probele funcționale hepatice se mențin variabil alterate (în special transaminazele sînt moderat crescute), dar fără insuficiență hepatocelulară și fără semne de colestază. Antigenul $HB_s$ (Au), dacă fusese decelat inițial, persistă, traducînd persistența infecției (63), dar fără prezența de anticorpi antitisulari. În majoritatea acestor cazuri, boala se vindecă totuși, de obicei fără sechele, într-un interval de 6 luni—1 an de la debut (64, 65), în final nedeosebindu-se esențial de hepatita obișnuită cu o vindecare întîrziată (probabil din cauza unei imunizări deficitare), sub observație și control periodic.

*Histopatologic*, în această formă de hepatită prelungită, caracterul acut de tip benign al leziunilor constatate la puncția-biopsie hepatică confirmă aspectul benign al evoluției clinico-biologice ori asigură prognosticul în final favorabil, în cazurile mai puțin clare (66). Se constată leziuni hepatocelulare regresive, mai ales în zona centrolobulară : intumescență clară, eventual cu mici plaje de necroză limitată (traduse prin focare de infiltrație limfomonocitară ori hiperplazie kupfferiană), coexistînd cu aspecte regenerative. La acestea, se asociază un ușor colaps lobular postnecrotic și un grad variabil de lărgire a spațiilor porte, cu infiltrația lor cu celule cu nucleu rotund, dar cu delimitare netă la trabeculele limitante și fără hiperplazie de țesut conjunctiv (fig. 30). În general, aspectul histologic constatat nu se deosebește prea mult față de cel observat în stadiul de regresie al formei comune de hepatită virală. În special, lipsește atît necroza extensivă și colapsul marcat postnecrotic, cît și dezvoltarea anormală de țesut conjunctiv, cu păstrarea arhitecturii lobulare normale.

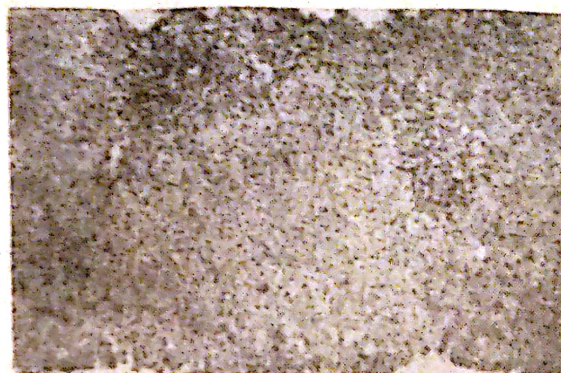


*Fig. 30. — Hepatită virală prelungită* (la 3 luni de la debut). Colaps lobular postnecrotic, spații porte lărgite, cu infiltrat limfomonocitar net delimitat la trabeculele periferice, fără hiperplazie fibroasă (× 200) (*Șt. Dediu*).

## HEPATITA VIRALĂ CRONICĂ

Mult discutat în ultimele două decenii, acest capitol al hepatologiei continuă să suscite interesul cercetătorilor și dezbaterile nu s-au încheiat cu privire la problemele de bază ale hepatitei cronice : frecvență, etiologie, patogenie, diagnostic, delimitare și clasificare, prognostic, tratament. În trecut, asupra tuturor acestora s-au acumulat multe date neconcordante și numeroase confuzii din cauza diversității accepțiunii diferiților cercetători asupra variatelor aspecte ale unei realități clinico-patologice eterogene, care generează în primul rînd dificultățile asupra definiției hepatitei cronice.

Conceptul mai vechi de *hepatită cronică postvirală* a fost, în ultimii ani, profund remaniat în urma nuanțării prin noțiunea de activitate și relația cu ciroza hepatică, a stărilor posthepatitice, care asociază persistența unui sindrom clinico-biologic cu leziunile cronice hepatice și cu modificările imunologice. În plus, actualmente, problemele puse de hepatita cronică au luat un nou curs

în urma descoperirii antigenului $HB_s$ (Au) și a noilor date de imunologie legate de acesta.

*Morfopatologic*, în definiția mai veche spectrul leziunilor cronice hepatice, durînd peste 1 an de la debutul hepatitei (în medie 5% din cazuri), dar fără regenerare nodulară și fără distorsiunea arhitecturală caracteristică cirozei (*Sherlock*, 1964), constituia un cadru prea larg, care grupa fapte disparate. Din această cauză, în 1968, a fost propusă și s-a ajuns la un acord internațional asupra unei clasificări a hepatitei cronice în două forme principale (67), clasificare bazată, în primul rînd, pe criterii histopatologice (necesitînd deci examenul prin puncție-biopsie hepatică) și anume *hepatita cronică persistentă* și *hepatita cronică agresivă*.

*Hepatita cronică persistentă* este caracterizată printr-o infiltrație variabilă inflamatorie cronică, predominant portală („hepatita cronică portală"), cu respectarea arhitecturii lobulare și cu puțină ori de loc fibroză. Necroza „parcelară" periferică lipsește sau este ușoară, eventual putînd exista focare mici de necroză intralobulară (fig. 31).

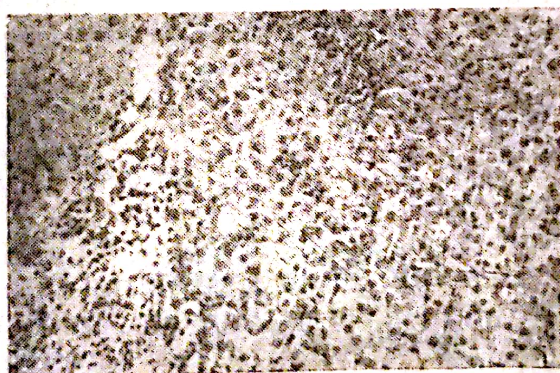


*Fig. 31. — Hepatită cronică persistentă.* Spațiul port moderat lărgit, infiltrat cu limfomonocite și ușor fibrozat, fără erodarea trabeculelor limitante. Mici focare inflamatorii intralobulare și discrete leziuni distrofice hepatocelulare (× 200) (*Șt. Dediu*).

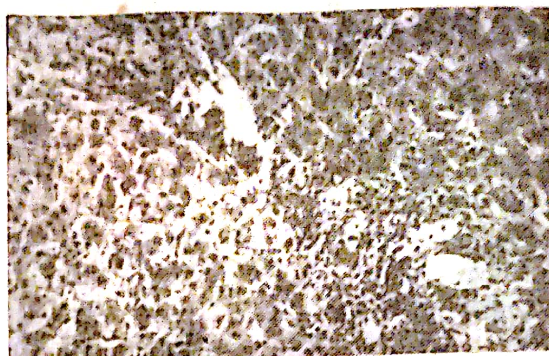


*Fig. 32. — Hepatită cronică agresivă.* Spațiul port mult lărgit, cu infiltrat inflamator dens, pătrunzînd în periferia lobulilor („necroză parcelară" periferică). La același nivel: neoformație vasculară și canaliculo-biliară și fibroză cu expansiuni intralobulare. În restul lobulului: proliferare de celule Kupffer, leziuni distrofice hepatocelulare și discretă încărcare cu granule de pigment biliar (× 200) (*Șt. Dediu*).

*Hepatita cronică agresivă* este definită printr-un infiltrat inflamator dens („pseudogranulomatos") cu multe plasmocite, interesînd spațiul port și extinzîndu-se în periferia lobulilor („hepatita cronică periportală"), cu ruperea („erodarea") trabeculelor limitante, printr-un proces de necroză parcelară progresivă („piecemeal necrosis" a autorilor americani : 68, 69) și fibroză extensivă și disecantă, care invadează și mutilează lobulul, formînd septuri intralobulare. Arhitectura lobulară este astfel dezorganizată, dar nu s-au constituit încă noduli regenerativi pseudolobulari (fig. 32). Gradul de activitate este măsurat prin intensitatea și extinderea infiltratului inflamator al necrozei parcelare și al fibrozei, ceea ce permite subdivizarea acestei forme în două tipuri și anume : hepatita cronică agresivă cu activitate moderată și hepatita cronică agresivă cu activitate pronunțată.

Pornind de la această clasificare histopatologică, s-au putut contura tablouri *anatomo-clinico-biologice*, însușite de către numeroși autori :

(1) *Hepatita cronică persistentă*, modalitate particulară de evoluție a hepatitei virale, este caracterizată histologic prin inflamație cronică portală limitată și în care pe plan clinic simptomele sînt discrete, de tipul „sindromului posthepatitic", cu păstrarea unei bune stări generale. Pe plan biochimic alterările sînt discrete, adesea evidențiindu-se un sincrete, adesea evidențiindu-se un sindrom de „transaminită" (70). Prognosticul este bun: nu evoluează spre ciroză, rămînînd staționară timp îndelungat și cel mai adesea are tendință spontană la vindecare (71, 72).

(2) *Hepatita cronică activă* (evolutivă, progresivă) este termenul rezervat asocierii unui sindrom clinico-biologic intens exprimat, cu tablou histopatologic de hepatită cronică agresivă. Pe plan clinic, se asociază tulburări ale stării generale (astenie, febriculă, slăbire), cu semne hepatice (icter, hepatomegalie, splenomegalie, steluțe vasculare), adesea cu manifestări extrahepatice de tip sistemic (exanteme diverse, artralgii sau poliartrită, proteinurie, anemie hemolitică etc.). Pe plan biochimic se asociază constant un sindrom inflamator (în special hipergammaglobulinemie, cu creșterea electivă a IgG), cu un sindrom de citoliză. În peste 60% din cazuri se pun în evidență diferiți autoanticorpi (antinucleari, anticanaliculi biliari, antitubi renali etc. și mai ales anti-mușchi neted), variat grupați, susținînd o patogenie autoimună (73, 74), iar în aproximativ 15% din cazuri se constată celule LE în sînge, incriminînd calificativul de „hepatită lupoidă" (75).

Prognosticul este în ansamblu sever; hepatita cronică activă definită în acest context („forma severă, floridă") evoluează în majoritatea cazurilor spre ciroză, cu deces în decurs de 5—10 ani (76, 77).

Această clasificare, comodă în practică, trebuie însă să țină seama de o serie de limite, în care ea nu poate să corespundă întrutotul aspectelor reale, așa cum subliniază mai mulți autori. Astfel, în primul rînd, rămîne încă insuficient precizată stabilirea graniței dintre acut și cronic în hepatita virală (78), dificultate importantă pentru practician. Aceasta, avînd în vedere că, pe de o parte, uneori este greu de deosebit unele leziuni ale hepatitei cronice de o hepatită acută în rezoluție sau de o hepatită persistentă (aceasta din urmă putînd să se mențină clinic-biochimic și histologic în tabloul unei hepatite acute, timp de 1—2 ani, fără trecere la cronicizare, urmată de vindecare completă) (79), iar, pe de altă parte, în hepatita cronică activă, frontiera reală dintre leziunile de hepatită agresivă severă și ciroză constituită rămîne de multe ori o problemă nerezolvată (80).

Trebuie spus că, în principiu, leziunile histologice singure nu sînt suficiente pentru a preciza diagnosticul, fiind necesară integrarea lor în contextul clinic, biologic și imunologic (81).

În ultimul timp, datele acumulate după descoperirea antigenului $HB_s$ tind să dea un nou curs problemelor legate de *etiopatogenia* hepatitei cronice virale. Cercetările arată prezența antigenului $HB_s$ în hepatita cronică cu o frecvență care variază larg între 0—60% din cazuri, după autori, după tehnicile folosite și regiunile de unde emană aceste lucrări. În ansamblu, frecvența antigenului $HB_s$ pare mare în hepatita cronică persistentă și mică în cea agresivă. Acest fapt sugerează că persistența infecției cu virus B constituie cauza bolii în hepatita cronică persistentă (prin replicarea virusului în hepatocite, cu necroză în focare, urmată de regenerare), dar nu reprezintă un factor semnificativ în hepatita cro-

nică agresivă (82). În aceasta din urmă, mecanismul patogenic de bază pare să fie un răspuns *autoimun* (prin autoanticorpi), inițiat de către proteinele tisulare ale gazdei, asociate inițial particulei de antigen $HB_s$ ; acest proces își exercită nocivitatea la nivelul ficatului, fie prin intermediul complexelor imune citotoxice circulante, fie printr-o agresiune imună mediată celular, de către celulele limfoide (83). În acest sens, se disting 2 tipuri de hepatită cronică (84) : una cu antigen $HB_s$ pozitiv, fără autoanticorpi de origine virală (persistența infecției virale), și alta cu antigen $HB_s$ negativ, dar cu autoanticorpi (antinucleari și antimușchi neted etc.), traducînd un proces autoimun, în hepatita cronică agresivă. Această alterare a răspunsului imun al gazdei față de infecția cu virusul B poate avea o bază genetică, sugerată de către incidența crescută familială a anticorpilor antitisulari și a antigenelor de histocompatibilitate, care ar avea semnificația unor „markeri" genetici (85, 86).

Cu toate limitele ei și problemele care rămîn nerezolvate, clasificarea hepatitei cronice în cele două categorii principale a adus multă simplificare și clarificare în atitudinea practică pentru acordarea tratamentului adecvat și aprecierea gradului de invalidare a bolnavilor, evaluări care se pot face numai în spital, pe baza unui examen complex, în care puncția-biopsie este obligatorie (87).

## CIROZA POSTHEPATITICĂ

S-a afirmat din 1923 de *Jones* și *Minot* că hepatita virală poate dezvolta în final o ciroză. În cazurile sporadice, evoluția la ciroză a fost raportată prin urmărire bioptică (88). Studiile asupra epidemiilor printre militari au adus date contradictorii : după o supraveghere de pînă la 8 ani, unii autori (89) au raportat puține dovezi (nesemnificative față de loturi martori), iar alții (90) nu au constatat nici un caz de evoluție la ciroză printre foștii bolnavi de hepatită virală. Totuși, dezvoltarea cirozei pe terenul unei boli acute, similare hepatitei virale (fundamentată pe criterii pe cît posibil riguroase) a fost urmărită prin biopsii hepatice seriate (2—5 puncții-biopsii), în unele cazuri din stadiul acut și pînă la necropsie, ciroza constituindu-se într-un interval de 6 luni—2 ani, iar decesul la 3 ani de la episodul acut (91).

În privința formei hepatitei inițiale, s-a afirmat că ciroza poate apărea după orice formă (92), după hepatita anicterică chiar mai frecvent decît după forma icterică (93), fapt care după alți autori nu este probat, considerînd că această evoluție pare mai frecventă în formele severe, cînd biopsia hepatică arată zone largi de necroză, cu punți extinse între lobulii vecini (94), cea ce pledează pentru valoarea puncției-biopsie în evaluarea precoce a prognosticului (95). În formele comune, unele cercetări (96) nu au întîlnit nici un caz de ciroză postnecrotică și nici de alt tip.

Frecvența cirozei la foștii bolnavi cu hepatită virală variază mult în diferitele statistici (între 0,5 și 33%), dar în multe dintre acestea diagnosticul etiologic al hepatitei inițiale rămîne incert, iar unele loturi studiate au inclus mulți bolnavi vîrstnici, cu diferite tare. Mai probabilă pare proporția de 1—3%, cum rezultă din studii mai recente, efectuate pe baza unor criterii riguroase de diagnostic și urmărire prin examen complex, clinico-biochimic și histologic (97). În funcție de diferitele regiuni, 10—25% din totalul cirozelor par să fie posthepatitice (98).

*Intervalul de timp* dintre episodul acut hepatitic și constituirea

(descoperirea) cirozei este cel mai adesea lung, de 3—5 ani, chiar mai mult (99), aceasta apărînd de obicei ca etapă finală a unei hepatite cronice active evolutive, dar unele forme, deosebit de severe, au o evoluție scurtată (în interiorul a 4—12 luni), cu tabloul unei hepatite maligne subacute (100).

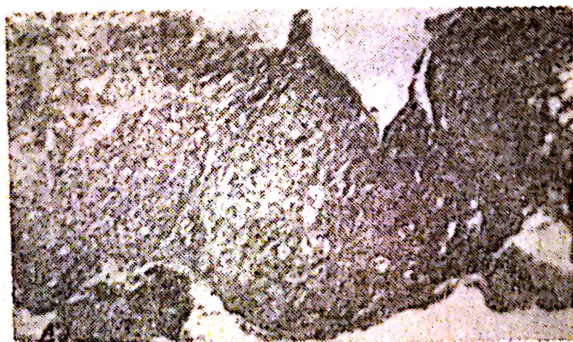
*Etiopatogenia* progresiei hepatitei virale la ciroză ridică probleme similare, într-un stadiu similar de cunoaștere, ca și în cazul hepatitei cronice active și al hepatitei maligne. Totuși, vechiul concept de ciroză postnecrotică (101) este încă larg folosit (102), în care morfogeneza leziunilor cronice posthepatitice se bazează pe consecințele mecanice și pe reacția proliferativă existentă, în urma necrozei extensive a parenchimului hepatic.

*Tipul de ciroză,* care apare după o hepatită virală, a fost mult discutat în trecut și tinde în ultimii ani să piardă din importanță practică, odată cu afirmarea unei concepții tot mai unitare (autoimune) asupra patogeniei hepatopatiei cronice active cirogene și asupra caracterului leziunilor ei.

Unii autori (103) au considerat că ciroza postnecrotică este varianta cea mai frecventă. După alții (104), o leziune cronică posthepatitică nu poate fi numită „ciroză", decît dacă are caracterele cirozei de tip „periportal" și dacă procesul cirogen trece obligatoriu prin stadiul de hepatită cronică „periportală" (hepatită cronică agresivă) ; această eventualitate pare însă să fie rară în hepatita virală și numai în aceste cazuri ciroza care se dezvoltă nu mai este de tip postnecrotic (105). În sfîrșit, alți autori (106) consideră că hepatita virală poate genera oricare din cele trei tipuri principale de ciroză : periportală, postnecrotică (postdistrofică) și biliară primară (colangiolitică). Divergențele sînt legate, în primul rînd, de neconcordanțe în interpretarea și denumirea leziunilor cronice posthepatitice, în special în ce privește deosebirea cirozei de colapsul și de scleroza cicatriceală („ficatul cicatriceal").

*Clasificările mai vechi,* propuse de diferiți autori (107, 108, 109), se bazează în principal pe criteriul morfogenezei :

*Ciroza postnecrotică* este considerată că este cel mai frecvent tip de ciroză posthepatitică (denumit și „lobară", „macronodulară", „hiperplazia nodulară multilobulară" seu „multiplă" etc.). Morfogeneza și structura acestui tip de ciroză a fost studiată amănunțit de către autorii anglo-saxoni. La baza mecanismului patogenetic, stă procesul de remaniere anatomică a structurii ficatului, secundar distrugerilor întinse, determinate de către o agresiune brutală inițială. Modificările reacționale, secundare necrozei extensive și neregulat distribuite duc la o restaurare



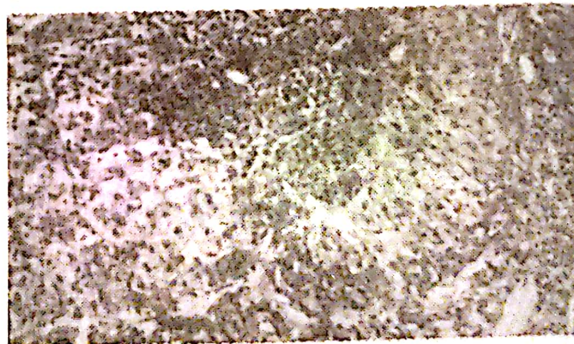


*Fig. 33.* — *Ciroză postnecrotică* (la 6 luni de evoluție a hepatitei virale severe, prelungite)
A (× 80) — noduli parenchimali inegali, separați prin septuri fibroase de grosime variabilă, cu topografie neregulată ; unii lobuli sînt multilobulari, în timp ce alții sînt pseudolobulari ; trabeculele hepatocelulare sînt distorsionate ; plaje de celule în degenerescență grăsoasă ; B (× 200) — imagine selecționată într-un teritoriu cu mici noduli regenerativi, distorsionați, separați prin septuri intens inflamate cu topografie nesistematizată ; micii moduli nu au relații cu spațiile porte și vena centrală (*Șt. Dediu*).

defectuoasă a parenchimului hepatic, cu reorientarea țesutului regenerat. Macroscopic, parenchimul este divizat neuniform în noduli de diferite mărimi de la 0,5 cm și chiar mai mici, pînă la 3—4 cm în diametru și chiar mai mari, despărțiți între ei prin benzi de țesut cicatriceal de diferite grosimi, dispuse neregulat. Histologic (fig. 33 A și B), se constată septuri conjunctive (cel mai adesea largi), care traversează neregulat parenchimul, delimitînd noduli de mărime variabilă, unii alcătuiți din grupe de lobuli hepatici (spre deosebire de ciroza portală, în care nodulii sînt monolobulari, uniformi). Spațiile porte și venele eferente sînt neregulat distanțate, acestea din urmă fiind adesea situate excentric, sau fără legătură cu mici noduli regeneratori. Se pot constata mai multe spații porte reunite într-o singură zonă de scleroză. Regenerarea epitelială este excesivă, persistînd multă vreme, ducînd la constituirea de trabecule cu mai multe rînduri de celule, hepatocitele avînd uneori un aspect bizar, atipic. Steatoza este în general absentă. Staza biliară intralobulară poate fi accentuată, chiar pînă la asemănarea cu cea din obstrucția extrahepatică.

*Ciroza portală* (septală difuză, micronodulară, monolobulară, regulată), de etiologie cel mai ades nutrițională, se constituie în urma distrugerii în focare (parcelare), timp îndelungat, a celulelor hepatice, cu formarea de septuri fibroase disecante, care subdivizează lobulul. Acest proces remaniază structura parenchimului hepatic, cu formare de noduli mici sublobulari (pseudolobuli monolobulari) uniformi, care au pierdut raporturile cu spațiile porte, nu au venă centrală și sînt înconjurați complet de septuri fibroase, mai adesea subțiri și uneori hialinizate (fig. 34). În parenchimul nodulilor pseudolobulari, procesele evolutive sînt discrete, regenerarea este atenuată, iar steatoza este de obicei prezentă. Aceasta diminuă mult în stadiul avansat (ciroză Laennec) cînd și activitatea inflamatoare este minimă, predominînd aspectul cicatriceal.



*Fig. 34. — Ciroză Laennec* (piesă de necropsie). Pseudolobul cu scleroză inelară, inflamație periportală și distrofie grasă hepatocelulară (× 200) (*Șt. Dediu*).

*Ciroza biliară primară* desemnează stadiul final, de ciroză constituită, cu prognostic fatal, al unor variate hepatopatii, care au comună evoluția deosebit de progresivă, cu icter cronic, cu caracter colestatic, asociat cu leziuni proliferativ-distructive și obstructive ale canalelor mici biliare intrahepatice (ciroza „colangiolitică“, „colangiocolestatică“, „colangita cronică nesupurată“), fără obstacol în căile biliare extrahepatice. În majoritatea cazurilor, care evoluează cu tabloul cirozei biliare primare, etiologia nu poate fi stabilită, cei mai mulți autori accentuînd că variați factori cauzali antrenează boala, caracterizată nu printr-o etiologie comună, ci printr-o reactivitate specială. În geneza acestei ciroze, deosebit de activă, care evoluează ca o variantă particulară a hepatitei cronice agresive, școala lui *Popper* (110), pe baza studiilor morfologice, histochimice, imunocitochimice și serologice, admite că rolul principal îl are (ca, în general, în hepatita cronică agresivă), un proces tipic autoimun, care se manifestă ca o sensibilizare organospecifică la nivelul epiteliului canaliculelor biliare portale, cu activarea mezenchimului periportal. Această concepție unitară (autoagresiunea prin autoanticorpi) asupra patogeniei hepatitelor cronice cu evoluție cirogenă pare probată prin dovezile aduse, deși după alți autori (111, 112), nu este încă sigur că aceste manifestări de autoimunitate constituie cauza bolii.

*Histologic*, diferitelor forme clinice descrise în literatură nu le corespunde un tablou caracteristic: puncția-biopsie poate fi neconcludentă (mai ales în stadiile inițiale), cel mai adesea fiind necesară biopsia chirurgicală. În funcție și de stadiul de evoluție, deosebirile morfologice întîlnite constau mai ales în diferențe ale gradului de inflamație, difuză ori localizată în spațiul port, și ale gradului de lezare a canalelor biliare, cu prezența sau absența de trombi biliari. Relația acestui tip de ciroză cu hepatita virală este admisă de unii autori, dar este negată de alții.

Cu toate aceste diferenţe morfologice, descrise în cele trei tipuri principale de ciroză, majoritatea autorilor subliniază faptul că în stadiile avansate ale bolii nu se mai poate face o deosebire între ele, aspectul fiind cel al cirozei atrofice, micronodulare, cu pseudolobuli uniformi şi fibroză difuză (ciroză Laennec). Unele cercetări (113) nu constată diferenţe semnificative, prin analiza cantitativă a criteriilor morfologice, folosite în deosebirea cirozei portale de cea postnecrotică. Altele (114) nu au constatat diferenţe structurale deosebite la bolnavii cu sindrom de „ciroză biliară primară", faţă de cei cu ciroză posthepatitică, care nu prezentau acest sindrom. În sfîrşit, unii autori (115) conchid că nu există o diferenţiere clară anatomopatologică între tipurile de ciroză: se poate vorbi numai de accentuarea unor aspecte, iar uneori leziunile sînt de tip mixt (asociat), neîncadrîndu-se în clasificare.

*Prognosticul* cirozei posthepatitice nu este complet cunoscut, dar rămîne în general grav la bolnavii cu semne de insuficienţă hepatică, modalitatea obişnuită de evoluţie a acestei ciroze ; pe o statistică recentă cu 95 de cazuri de ciroză latentă (116), hepatita virală nu a figurat printre cauzele etiologice. În ciroza decompensată, majoritatea bolnavilor decedează pînă la 1 an după instalarea ascitei.

## ASPECTE LA MICROSCOPUL ELECTRONIC

În ultimii 15 ani, adaptarea puncţiei-biopsie hepatice studiilor la microscopul electronic a deschis un nou şi vast domeniu cercetărilor în hepatologie.

În *hepatita virală*, datele acumulate într-o primă etapă, sintetizate în unele lucrări (117, 118), au permis o mai bună cunoaştere şi înţelegere a leziunilor observate la microscopul optic şi au adus unele precizări asupra patogeniei icterului ; de asemenea, microscopia electronică a realizat unele progrese în evidenţierea virusului hepatitic B.

*Leziunile structurilor subcelulare* au precizat mai bine intumescenţa clară şi balonizantă, intumescenţa tulbure, degenerescenţa acidofilă, degenerescenţa hialină şi grăsoasă. S-au decelat modificările fine, precoce, în morfogeneza leziunilor hepatitei cronice şi în colestază, s-a precizat substratul morfologic subcelular al tulburărilor funcţiei ficatului (sindromul de citoliză, insuficienţa funcţiei de sinteză şi de secreţie biliară).

La nivelul sinusoidelor, hipertrofia celulelor Kupffer este răspunzătoare de un grad de ocluzie, cu interesarea fluxului sanguin şi a schimburilor metabolice. Celulele stelate conţin nu numai particule de lipofuscină, dar şi hemosiderină, glicogen şi multe detritusuri amorfe fagocitate. Reticulul endoplasmic rugos este dilatat, asemănător celui al plasmocitelor.

Hepatocitele prezintă alterări la nivelul tuturor organitelor, cele mai importante fiind cele ale reticulului endoplasmic, mai ales neted, a cărui dilatare, în forma extremă, produce aspectul de fagure, ori de vezicule, răspunzător de intumescenţa clară ; interesarea componentei rugoase (ştergerea ei) duce la deficienţa funcţiilor de sinteză, exprimată şi prin scăderea proteinelor serice. Mitocondriile puţin modificate în hepatita comună, prezintă în forma prelungită a bolii alterări involutive ca număr, dimensiuni şi formă, uneori independente, alteori asociate leziunilor reticulului endoplasmic şi aparatului Golgi; resturile lor pot fi încorporate în lizozomi, transformate în microbodii ori sînt dizolvate în cisternele reticulului endoplasmic. Lizozomii cresc ca număr şi dimensiuni.

în strînsă corelaţie cu degradarea şi digestia citoplasmei; dezintegrarea complexelor lipoproteice cu demascarea fosfolipidelor şi formarea de figuri mielinice.

Aceste alterări nu sînt însă specifice hepatitei virale, putînd fi determinate şi de alţi variaţi stimuli, ca substanţe toxice, inaniţia sau în situaţii experimentale.

Nucleul hepatocitelor suferă modificări uşoare în absenţa necrozei, prezentînd ondulaţii ale membranei. „Corpusculii intranucleari" s-au dovedit a fi invaginaţii ale citoplasmei, conţinînd variate organite normale sau alterate şi granule de glicogen, libere în nucleoplasmă. Nucleolii pot creşte ca număr şi dimensiuni şi iau o poziţie marginală în interiorul nucleului.

Conţinutul în glicogen al hepatocitelor, variabil de la o celulă la alta, este redus în celulele lezate, cu reticulul endoplasmic dilatat şi în legătură cu reducerea aportului caloric din cauza anorexiei; în ambele situaţii diminuarea glicogenului semnifică interesarea funcţiei de sinteză şi de depozitare. S-au descris aspecte particulare ale depozitărilor de glicogen (complexe glicogen-reticulare în formă de amprente digitale), care s-au dovedit însă nespecifice.

La nivelul aparatului secretobiliar pigmentul biliar depune în hepatocite şi în capilicule („canalicule"), prezentînd aspecte structurale similare, atît în obstrucţia intra- cît şi în cea extrahepatică. Depozitările intracelulare se fac în focarele de degenerescenţă a citoplasmei, cu alterarea componentelor structurale şi impregnarea resturilor lor cu pigment biliar. Capilicule biliare dilatate se constată chiar în colestaza minoră, adiacent lor altele prezentînd însă un aspect normal. Microvilii pot fi scurtaţi (turtiţi) şi răriţi ori dispăruţi. În canalele mici biliare, celulele epiteliale pot fi tumefiate, cu asocierea unei infiltraţii limfoplasmocitare, chiar pînă la un aspect similar celui descris în ciroza biliară primară.

*Explicarea icterului* în hepatita virală pe baza modificărilor ultrastructurale nu a fost încă rezolvată satisfăcător. Autorii care susţin existenţa comunicaţiilor directe dintre capiliculele biliare intratrabeculare şi sinusoide (119) consideră că tumefierea hepatocitelor adiacente duce la ocluzia spaţiului intercelular, cu etanşeizarea joncţiunilor şi oprirea filtrării pigmenţilor biliari, produşi de celulele Kupffer şi care sînt astfel deviaţi în circulaţia sanguină. După alţi autori însă (120, 121), care nu admit existenţa comunicaţiilor directe, în hepatita virală dezmozomii rămîn intacţi; icterul rezultă pe diferite căi prin lezarea mai multor organite ale hepatocitului: perturbarea glicuronilconjugării prin lezarea reticulului endoplasmic, blocarea transportului bilirubinei prin lezarea lizozomului, cu alterarea secreţiei biliare active şi leziuni secundare ale microvililor capiliculelor biliare.

*Corelaţia leziunilor* electronomicroscopice cu alterarea funcţiei hepatice în hepatita virală acută a arătat că mai importante decît necroza sînt afectarea funcţiei celulelor supravieţuitoare (avînd ca substrat lezarea reticulului endoplasmic rugos) şi reducerea fluxului sanguin şi a schimburilor cu celule hepatice (prin aglomerarea sinusoidelor cu celule inflamatoare şi macrofage, ca şi tumefierea hepatocitelor limitante).

În hepatita cronică activă şi în ciroză, proliferarea canaliculo-biliară, cu stimularea fibroplaziei periductulare şi pericapilarita fibrozantă, cu capilarizarea sinusoidelor hepatice (prin neoformarea de fibrile colagene la acest nivel), constituie, de asemenea, o barieră în calea schimburilor între hepatocit şi circulaţia sanguină; rezultă astfel o funcţie hepa-

tică inadecvată (chiar dacă hepatocitele par încă normale).

*Evidențierea prezenței particulelor virale* în hepatocite a fost descrisă mai de mult, identificate la microscopul electronic, la bolnavii cu hepatită virală, ca și în unele încercări de cultivare a virusului, pe celule și în ultrafiltratul și ultracentrifugatul de cultură (122). Particule similare, ca agregate intracitoplasmatice de granule grupate în formă de rozetă, au fost însă observate în hepatocite și în alte afecțiuni hepatice (123), dovedindu-se a fi granule de glicogen.

*Antigenul $HB_s$ (antigenul Australia)*, constituie, în etapa actuală, obiectul studiilor orientate spre evidențierea virusului în hepatita virală de tip B.

În serul bolnavilor cu hepatită virală $HB_s$-pozitivi, microscopia electronică a evidențiat 3 forme principale ale acestui antigen (124) : particule mici, sferice de 20 nm diametru ; forme tubulare, lungi de 80—100 nm ; particule sferice mari de 40 nm, cu un înveliș exterior și un nucleu central de 20 nm (particule în cocardă), presupuse a reprezenta virusul însuși (virionul infectant), în timp ce primele două forme ar constitui un surplus de material de înveliș (neinfecțios).

În țesutul hepatic, localizarea antigenului $HB_s$ la aceeași categorie de bolnavi (cu hepatită virală $HB_s$-pozitivi) a fost demonstrată cu metodele de imunofluorescență, decelîndu-se precipitate difuze sau fin granulare, fie în nucleu, fie în citoplasma hepatocitelor (125). La microscopul electronic, această evidențiere nu este însă concludentă și discordanța acestor rezultate nu a putut fi explicată (126).

## PUNCȚIA-BIOPSIE HEPATICĂ : CORELAȚII CLINICE, BIOCHIMICE, HISTOLOGICE ȘI VALOAREA PROGNOSTICĂ

Lăsind la o parte problemele diagnosticului diferențial, de obicei, datele clinice, biochimice și histologice converg în ce privește evaluarea gravității, stadiului și prognosticului hepatitei virale, dar pot fi și divergente. Studiile complexe pe loturi mari de bolnavi (127, 128, 129) au arătat că, în bolile ficatului, în 22—30% din cazuri puncția-biopsie hepatică contrazice datele clinice și de laborator. Investigația clinică, oricît de minuțioasă, ca și testele de laborator, chiar repetate în serie, nu pot informa exact asupra fazei histologice a unei boli hepatice în evoluție și nici asupra prognosticului ei ; cel mai adesea, singurul mijloc de a răspunde la aceste întrebări îl constituie examinarea microscopică a țesutului hepatic (130).

În *stadiul acut* al hepatitei virale, la bolnavii cu hepatită clinic ușoară, anicterică, se pot constata uneori la puncția-biopsie hepatică, leziuni hepatice mai severe ; tabloul clinic de boală severă nu coincide obligatoriu la puncția-biopsie hepatică cu o necroză confluentă, extensivă (131). Din această cauză, stabilirea prognosticului în stadiul acut al bolii poate fi o problemă dificilă, dar importantă, mai ales în formele cu simptomatologie alarmantă. În acestea din urmă, din cauza faptului că necroza confluentă variază în întindere pe fragmentele hepatice recoltate, nici biopsia hepatică (efectuată sub terapie antihemoragică) poate să nu fie concludentă. Totuși, în cazul cînd în plină perioadă de stare, se constată puțină necroză confluentă sau colapsul postnecrotic este discret, se poate trage concluzia că nu mai este posibilă o necroză masivă ulterioară, cu evoluție letală ; dimpotrivă, con-

statarea unei necroze întinse, confluente constituie un semn nefavorabil, cel mai adesea bolnavii decedînd în stadiul subacut sau evoluînd spre ciroză (132).

În *formele grave*, cu comă prin insuficiență hepatică acută, aprecierea prognosticului imediat are o importanță deosebită, în legătură cu deciderea măsurilor de asistare hepatică. În această situație, este capitală evaluarea parenchimului restant și prin aceasta, potențialul de supraviețuire, cu regenerarea structurală funcțională, viabilă. În acest sens, studiile procentajului volumetric al parenchimului hepatic restant, apreciat prin metoda stereologică (133), pe fragmentul de ficat recoltat prin puncție-biopsie (sub tratament de corectare a sindromului hemoragic), par să fi ajuns la unele concluzii. Astfel, dacă volumul parenchimatos este încă 40% din normal, supraviețuirea este sigură, iar apariția steatozei reprezintă un semn favorabil de regenerare ; dacă, dimpotrivă, acest volum este egal sau inferior lui 20%, decesul este iminent. Între aceste două limite, se situează cazurile cu prognostic incert, în care sînt justificate toate tentativele terapeutice. La acestea, trebuie însă adăugat că evaluarea posibilităților de regenerare necesită repetarea biopsiei hepatice. De asemenea, în cazurile favorabile, regenerarea este de tip hepatocitar, importantă și precoce, în timp ce regenerarea predominant neocolangiolară este de prognostic sever ; în plus, este necesar de făcut distincția între steatonecroză și steatoza pură, numai aceasta din urmă putînd avea semnificație favorabilă (134).

În *forma prelungită* ori „cronicizată", modificările observate la biopsie pot să nu se deosebească de cele ale unei hepatite virale „acute", necomplicate. Mai ales în primul an de la debutul bolii, evoluția neîntreruptă ori cu recăderi, asociată cu alterarea alarmantă a testelor hepatice, ridică probleme dificile de prognostic și de tratament. Puncția-biopsie hepatică poate însă aduce precizări importante, cu evaluare prognostică (135). Astfel, dacă la biopsie se constată persistența unui tablou histologic similar hepatitei virale comune în rezoluție, fără colaps lobular marcat (ca după necroza extensivă), prognosticul este bun, cu vindecare sau cu evoluție cronică benignă (hepatita cronică persistentă). Regenerarea nodulară postnecroză extensivă și prezența de septuri pasive numeroase sau de fibroză marcată periportală cu activitate inflamatoare intensă, invadînd periferia lobulilor, au însă un prognostic nefavorabil, cu risc mare de ciroză postnecrotică ori, respectiv, hepatită cronică agresivă cirogenă, impunînd necesitatea unui control minuțios al evoluției.

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

În ultimii 10—15 ani, s-au înmulțit și adîncit cunoștințele asupra mecanismelor clinico-biologice similare hepatitei virale, identificîndu-se multitudinea factorilor lor cauzali ; la aceasta, au contribuit considerabil studiile prin puncție-biopsie hepatică. Astfel, au fost identificate hepatitele medicamentoase, hepatitele toxice de altă natură, hepatitele infecțioase determinate de alți agenți decît virusurile epidemice, icterele legate de sarcină, icterele prin deficiențe enzimatice congenitale, determinările hepatice în cursul altor boli etc.

Dată fiind, în majoritatea acestor cazuri, pe de o parte, nespecificitatea simptomatologiei, a datelor fizice și a profilurilor testelor hepatice și, pe de altă parte, relativa stereotipie a răspunsului morfopatologic al ficatului la diferiți agenți nocivi hepatotropi, o revistă pe marginea tablourilor histopatologice și a corelațiilor

etiologice mai frecvent întîlnite (136) se poate baza în mod util pe următoarea clasificare a leziunilor hepatice, care în practică, la puncţia-biopsie, ridică probleme de diagnostic diferenţial cu hepatita virală (137, 138, 139, 140, 141) ; *necroza hepatocelulară acută, steatoza hepatică acută, colestaza intrahepatică, leziunile granulomatoase* (hepatite granulomatoase).

Prezente în hepatita virală, în anumite grade şi asocieri, aceste leziuni sînt întîlnite şi în variate alte situaţii etiologice, în care deosebirea poate să fie dificilă, inclusiv pe baza criteriilor histologice de moment, clarificarea fiind posibilă numai prin evoluţia ulterioară ori în contextul altor date suplimentare.

### NECROZA HEPATOCELULARĂ ACUTĂ

Este cea mai frecventă leziune care se manifestă cu o simptomatologie hepatică acută. În afară de infecţia cu virusurile hepatitei virale, variaţi alţi agenţi nocivi pot acţiona asupra structurii hepatice, fie lezînd *direct* organitele esenţiale, fie *indirect,* producînd o stare de hipoxie hepatocelulară, prin mecanisme multiple. Astfel, necroza hepatocelulară poate fi focală, zonală sau masivă, ca şi leziunile din stadiul acut al hepatitei virale, faţă de care se pot decela diferenţe, mai mult sau mai puţin caracteristice, depinzînd de natura agenţilor cauzali.

*Necroza hepatică toxică* este determinată de agenţi diferiţi necrogeni hepatotropi, a căror listă este foarte mare : toxice naturale sau sintetice (otrăvuri vegetale sau chimice, incidentale), unele medicamente (supradozare), abuzul de alcool, toxine, sau substanţe de origine endogenă. Toţi aceşti agenţi hepatonocivi sînt toxice adevărate, producînd leziuni hepatice previzibile ; în doză (cantitate) suficientă, leziunile apar la toţi subiecţii expuşi şi se asociază adesea cu modificări în alte organe. Aceste leziuni pot fi reproduse la animalele de laborator.

Leziunile toxice hepatice prezintă toate stadiile de degenerare parenchimatoasă, pînă la necroza acută cu inflamaţie redusă. În cazurile netratate, leziunile sînt predominant de tip degenerativ-grăsos, asociate cu necroză, variabilă în intensitate. În majoritatea cazurilor, necroza afectează zona centrolobulară, ulterior vindecîndu-se complet. După expuneri repetate, neletale, regenerarea nu mai compensează de fiecare dată zonele de necroză şi poate să apară o fibroză, care în final realizează un aspect foarte asemănător cu al cirozei Laennec.

*Necroza hepatică centrolobulară în congestia pasivă a ficatului* şi *în şoc* este determinată de anoxia celulelor hepatice, cauza primară care duce la degenerarea şi la necroza acestora în zona centrolobulară, mai sensibilă la scăderea cantităţii de oxigen primită de ficat. Insuficienţa inimii drepte influenţează cel mai mult ficatul, din cauza distanţei mici dintre atriul drept şi venele suprahepatice, ca şi din cauza rolului acestui organ de depozit sanguin.

În şocul prelungit, mai ales hemoragic, prăbuşirea presiunii sanguine generale determină scăderea debitului de sînge spre ficat. În congestia pasivă hepatică, la anoxie se adaugă dilataţia sinusoidelor, edemul interstiţial şi efectul mecanic al creşterii presiunii venoase asupra trabeculelor epiteliale, determinînd atrofia acestora şi necroza centrolobulară, care în formele grave se extinde şi în restul lobulilor. O formă gravă de congestie hepatică pasivă este constituită de ocluzia venei hepatice, în sindromul Budd-Chiari.

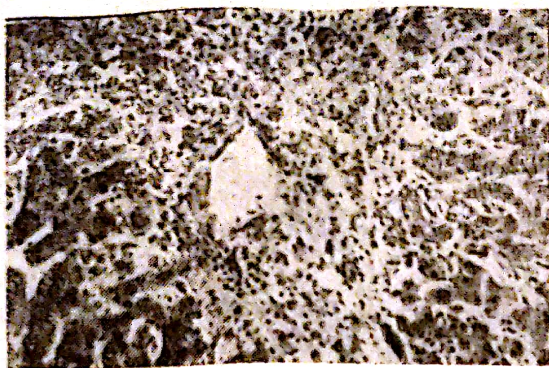


*Fig. 35. — Congestie pasivă hepatică.* Necroză submasivă hemoragică centro- și mediolobulară, cu delimitare netă ; la trecerea spre parenchimul conservat, se observă dilatația sinusoidelor, cu atrofia și degenerescența hepatocitelor (× 200) (*Șt. Dediu*).

Leziunile predomină în centrul lobului (fig. 35), unde vena eferentă dilatată și plină de sînge este înconjurată de sinusoidele destinse, care comprimă trabeculele epiteliale, acestea luînd un aspect atrofic. Acestui stadiu inițial îi urmează degenerarea și necroza celulelor hepatice. În jurul zonei de necroză, hepatocitele restante pot fi în intumescență hepatică și frecvent degenerează grăsos. Intensitatea acestor leziuni scade spre spațiul port, în care se constată puține modificări și în jurul căruia periferia lobulilor este intactă. Extinderea necrozei, în cazurile grave, realizează zone confluente, care înconjură parenchimul restant în jurul spațiilor porte (lobuli „în cocardă").

*Necroza hepatică medicamentoasă* constituie una din formele de manifestare a hepatonocivității agenților terapeutici (problemă deosebit de actuală a hepatologiei moderne), lista lor foarte mare fiind în continuă creștere.

Tipul leziunilor medicamentoase și formele lor de manifestare clinică și biologică prezintă o mare gamă de variații, legată de diversitatea mecanismelor de acțiune, de doza și de durata de utilizare și adesea de sensibilitatea individuală. Autorii grupului internațional au sintetizat datele acumulate asupra acestor aspecte într-o lucrare mai recentă (142).

Un prim grup de medicamente produc leziuni previzibile, exercitîndu-și hepatonocivitatea printr-o acțiune directă, în doze suficient de mari comportîndu-se ca toxice adevărate (vezi mai sus). Tabloul histologic include modificări diverse (steatoză, colestază, leziuni ale canaliculelor biliare), și, cînd este dominat de necroză, se încadrează în tipul de necroză toxică (descrisă mai sus).

Alte medicamente acționează imprevizibil ; față de numărul mare de subiecți care iau medicamentul, numai puțini sînt afectați și nu se poate prevedea care ; nu pot fi reproduse corespunzător la animalele de laborator. Mecanismele incriminate includ : hipersensibilizarea (leziunile hepatice se însoțesc de manifestări extrahepatice), anomalii metabolice genetice (prin deficiențe enzimatice) sau cîștigate, ducînd la concentrații anormal de ridicate, care acționează apoi ca toxice directe sau printr-un mecanism de autoimunizare.

Diferențele dintre leziunile previzibile și cele imprevizibile pot să nu fie evidente și, din această cauză, o clasificare a lor perfect cuprinzătoare, cu o delimitare precisă, rămîne dificilă. În ansamblu, în spectrul leziunilor imprevizibile se combină leziuni hepatocelulare, cu reacție inflamatorie și colestază.

După caracterele predominante (aproape indiferent de mecanismul de acțiune) o clasificare practică a tipurilor de asociere a leziunilor hepatice medicamentoase cuprinde următoarele tablouri histopatologice (143, 144) :

— leziuni de tip hepatocelular : necroză și inflamație secundară („hepatită pseudovirală") sau steatoză hepatică („hepatoză steatozică") ;

— colestază intrahepatică (hepatoză colestatică „pură“ și colangiolită colestatică) ;

— leziuni de tip mixt (hepatită colestatică).

Fiecare medicament sau grup de medicamente tinde să provoace un tablou similar la diferiții pacienți. Totuși, sînt posibile multe variații pentru un medicament dat, în cadrul spectrului amintit mai sus.

*Hepatita medicamentoasă de tip pseudoviral* (celelalte forme vor fi discutate în capitolele următoare) a fost descrisă în literatură după variate și numeroase medicamente, printre care mai ales : inhibitorii monoaminooxidazei, antimitotice, tuberculostatice, narcotice. Asemănarea cu hepatita virală este atît de mare încît deosebirea rămîne în majoritatea cazurilor discutabilă ori eventualitatea unei coincidențe nu poate fi înlăturată.

Histologic (fig. 36), necroza hepatocelulară, însoțită de reacție inflamatoare accentuată (cu componentă eozinofilică) și de un grad de steatoză, variază mult ca întindere și localizare și nu este corelată totdeauna cu intensitatea fenomenelor clinice.

Printre icterele medicamentoase, frecvența acestui tip este mică, dar cu mortalitatea cea mai mare, prin necroză hepatică masivă, care nu poate fi deosebită de hepatita virală letală. În țările anglo-saxone, s-au relatat numeroase cazuri de icter după necroză cu halotan, cu recidive în caz de reexpunere, uneori cu evoluție gravă din cauza necrozei confluente. S-au descris, de asemenea, cazuri de hepatită cronică și de ciroză după administrări îndelungate de medicamente.

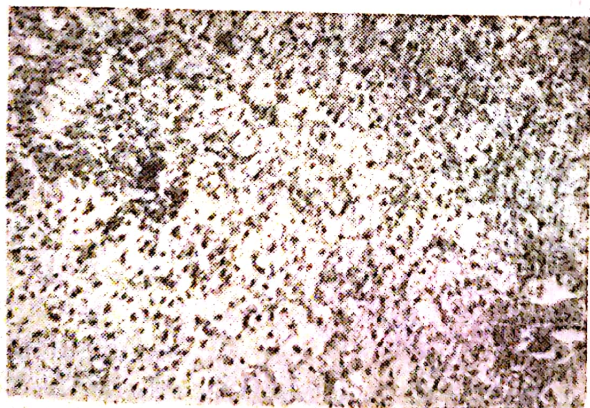


*Fig. 36. — Hepatită acută de tip pseudoviral apărută la reluarea curei de izoniazidă.* Infiltrație inflamatoare periportală, necroză zonală și infiltrație centrolobulară, intumescență clară și ușoară distrofie grăsoasă hepatocelulară (× 200) *(Șt. Dediu)*.

## STEATOZA HEPATICĂ ACUTĂ

Ca și în cazul necrozei hepatocelulare, steatoza ficatului nu este o leziune specifică, apărînd sub acțiunea unor noxe variate. În plus, mulți agenți, care în doze mai mari produc leziuni necrotice, sînt steatogeni cînd acționează în doze mai mici. Leziunile steatozice apar uneori după asocierea mai multor agenți hepatonocivi, alteori în condiții particulare de teren, genetice sau cîștigate.

*Histologic*, leziunile steatozice prezintă variații (în funcție de intensitatea acțiunii agenților steatogeni și a jocului dintre depunerea și mobilizarea grăsimilor din ficat) atît în ceea ce privește gradul de interesare a celulei, cît și extinderea în lobul. Infiltrația grăsoasă difuză interesează practic întreg lobulul hepatic, cu prezența de picături în celulele hepatice, pînă la transformarea acestora în globule grăsoase (fig. 37A), cînd sinusoidele apar turtite și fără hematii. Absența sau prezența necrozei (steatonecroza) și inflamației (de obicei, cu participarea polinuclearelor) deosebește „hepatoza“ de hepatita toxică. În stadiile inițiale, fibroza este absentă ; în steatoza prelungită, fibroza ocupă teritoriile necrozate, putînd să ducă la constituirea unei ciroze, de obicei de tip „septal difuz“.

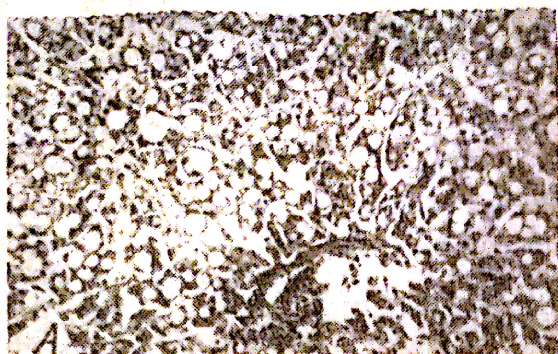
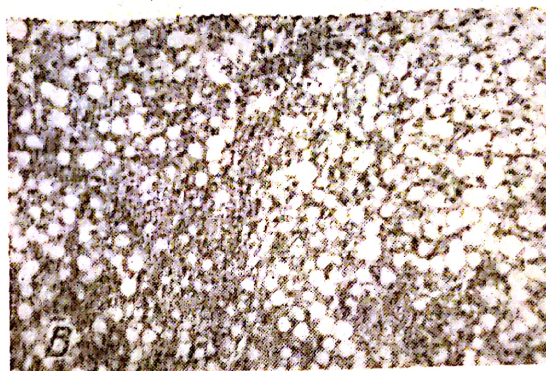



*Fig. 37. — Infiltrație grasă hepatică după tetraciclină.*
A (× 200) — copil de 11 luni, tratat îndelung cu tetraciclină pentru gastroenterită febrilă severă ; evoluție ca o hepatită acută letală fără inflamație și scleroză ; B (×200) — băiat de 15 ani, tratat cu tetraciclină intravenos ; evoluție ca o hepatită acută comatoasă remisă (*Șt. Dediu*).

Ca *forme etiologice* ale steatozei la om, cele mai frecvente și mai bine cunoscute sînt steatoza alcoolică și steatoza malnutriționistă (frecvent asociate). Steatoza medicamentoasă și cea din cursul sarcinii sînt forme particulare ale steatozei acute toxice.

*Steatoza hepatică acută medicamentoasă* este determinată foarte probabil prin toxicitate directă, în special prin interferența cu diferitele sisteme metabolice sau enzimatice : diminuarea formării lipoproteinelor în celula hepatică, blocarea oxidării trigliceridelor, scăderea producerii de ATP, scăderea sintezelor la nivelul reticulului endoplasmic.

*Infiltrația grasă,* după administrarea de tetraciclină (fig. 37B), apare cel mai frecvent după doze mari, mai ales administrate intravenos, avînd uneori o evoluție mortală. În țările anglosaxone, această complicație a fost observată în special la gravidele tratate pentru pielonefrită, boala evoluînd cu icter grav, cu hematemeză, melenă, azotemie și, în final, șoc.

*Steatoza acută de sarcină* din *boala Sheehan* nu se deosebește clinic de hepatita virală fulminantă, dar histologic se caracterizează prin leziuni steatozice de un tip particular (145). Acestea încep în centrul lobulului și se extind spre periferie, respectînd o margine bine delimitată în jurul spațiilor porte (prin aceasta se deosebește de infiltrația grasă apărută după tetraciclină pentru pielonefrită în cursul sarcinii). Lipsesc complet necroza și reacția inflamatoare, iar spațiile porte au aspect normal. Boala apare aproape întotdeauna după a 30-a săptămînă de sarcină și are o evoluție rapidă cu icter grav, comă și febră terminală, cu deces în 1—7 zile după travaliul precoce, cu făt viu ; unele cazuri (puține) au supraviețuit după cezariană precoce. Patogenia rămîne insuficient explicată : elementul hormonal (acumularea de hormoni gestaționali) pare să constituie o bază predispozantă, pe care alți agenți steatogeni (de ex. tetraciclina) pot acționa, producînd sau accelerînd procesul.

## COLESTAZA INTRAHEPATICĂ ACUTĂ

Sindromul de colestază intrahepatică acută reunește afecțiuni cu etiologie variată care, din punct de vedere patogenic, au comună oprirea fluxului biliar, cu prevalența semnelor clinice și biochimice ale unui icter obstructiv, în absența unui obstacol pe căile biliare extrahepatice. Evoluția acută-subacută,de obicei reversibilă, delimitează clinic acest tip de colestază intrahepatică față de forma cronică, progresivă, ireversibilă, fatală : ciroza biliară primară.

*Histologic,* semnele de stază biliară sînt accentuate în zona centrolobulară, spre deosebire de unele forme de ciroză biliară primară, în care — în urma obstrucției canalelor biliare portale — colestaza predomină în parenchimul periportal (146). Absența sau asocierea leziunilor histologice primare hepatocelulare, ca și a sindromului biochimic de citoliză hepatică (pe lîngă cel de colestază), separă „hepatoza“ (colestaza pură) de „hepatita“ colestatică. Necroza biliară importantă cu „lacuri biliare“ este absentă, iar în spațiul port multiplicarea canalelor biliare nu este atît de marcată ca în obstrucția extrahepatică (147).

Părerile asupra mecanismului și leziunilor specifice ale colestazei intrahepatice sînt discordante. Cu toate descrierile mai vechi și mai noi, bazele morfologice nu au fost însă stabilite nici chiar prin microscopia electronică. În sistemul de transport unidirecțional al celulei hepatice, leziunea biliară primară a fost considerată ca fiind esențial mecanică, la nivelul micilor canale biliare („colangiolita și pericolangiolita“ obstructivă) sau a fost localizată la nivelul capiliculelor, prin alterarea microvililor, care mărginesc capiliculele biliare. Ulterior, însă, au fost observate modificări similare în toate tipurile de colestază, inclusiv în colestaza extrahepatică, aceste modificări împreună cu depunerea de bilă fiind mai degrabă rezultatul, decît cauza colestazei intrahepatice ; de exemplu, în stadiul acut al „colestazei pure“, nu se constată nici o modificare inflamatoare (148). Mai recent, concepția potrivit căreia modificările de bază din colestaza intrahepatică nu au specificitate histologică, situează leziunile primare infrastructurale la nivelul organitelor intrahepatocitare, cu perturbarea funcției hepatocitului însuși, perturbare care poate să apară chiar în absența unei leziuni demonstrabile.

În afară de forma colestatică a hepatitei virale (vezi cap. *13*, „Forma colestatică a hepatitei virale“) colestaza intrahepatică mai comportă următoarele forme etiologice : medicamentoasă, recidivantă de sarcină și idiopatică.

## COLESTAZA INTRAHEPATICĂ MEDICAMENTOASĂ

Listele publicate cu medicamente cu efect colestatic sînt mereu în creștere : steroizi anabolizanți de sinteză, fenotiazine, sulfamide (antibacteriene, antidiabetice, diuretice), antituberculoase, antireumatice, tranchilizante, antihistaminice nefenotiazinice, analgetice, antibiotice noi, anticoncepționale orale etc. Mai mult decît tabloul clinic și cel biologic (dominate de prezența semnelor de colestază), după majoritatea autorilor, mecanismele patogenice (probabile) și unele caractere histologice subîmpart acest grup foarte eterogen în următoarele tipuri (schematice) de icter colestatic medicamentos : colestază „pură“ („hepatoză“ colestatică, toxică), „colangiolită“ colestatică (alergică) și „hepatita“ colestatică (tip „mixt“).

*Hepatoza colestatică* (colestaza intrahepatică „pură“) se caracterizează histologic prin aspectul de colestază fără leziuni hepatocelulare vizibile la microscopul optic, cu alterări electronomicroscopice ale microvililor capiliculelor biliare : se observă trombi biliari în capilicule (dintre care unele sînt dilatate), predominant centrolobular, încărcare cu granule de pigment biliar în hepatocite și în celulele Kupffer. Rar se văd imagini de degenerescență „penată“ și de inflamație focală secundară în zonele de colestază mai intensă, dar spațiile porte au aspect normal, fără infiltrație inflamatoare întinsă și fără modificări ale canale-

lor biliare. Este tipul de colestază cunoscut mai de mult că apare după doze mari de metiltestosteron și noretandrolon (și după alți derivați) administrate oral, ca anabolizante. Activitatea icterigenă colestatică a acestor medicamente este legată specific de prezența grupului metil ori alchil, substituiți în poziția alfa la $C_{17}$. Mecanismul patogenic pare să se bazeze pe o acțiune cu sediu postmicrosomal (149) asupra sistemelor de transport ale bilirubinei conjugate din hepatocit spre capiliculul biliar, fie toxic direct, fie prin competiția cu excreția bilirubinei, producînd secundar alterări în structura capiliculelor biliare.

Din acest grup, se apropie steroizii înrudiți progestativi, utilizați în scop anticoncepțional, după care, în urma unei largi utilizări, s-a semnalat apariția de ictere colestatice, se pare cu o anumită distribuție geografică, sugerînd o susceptibilitate genetică (151).

*Colangiolita colestatică alergică* (colestaza colangiolitică) este tipul colestatic al icterului medicamentos alergic. Descris mai de mult, după administrarea compușilor arsenicali organici, actualmente cel mai reprezentativ este icterul clorpromazinic, care apare în aproximativ 1% din cazuri (151).

H i s t o l o g i c (fig. 38), în contrast cu colestaza medicamentoasă de tip steroidic, leziunea predominantă se constată în zona portală, unde canalele biliare pot fi proliferate și cu leziuni epiteliale și de unde infiltrația cu mononucleare și eozinofile se extinde și în parenchimul înconjurător. În interiorul lobulului, colestaza predomină centrolobular și leziunile secundare hepatocelulare sînt mai pronunțate decît în icterul steroidic : necroză unicelulară și în focare pluricelulare, ca și celule „xantomatoase“, balonizate și vacuolizate.

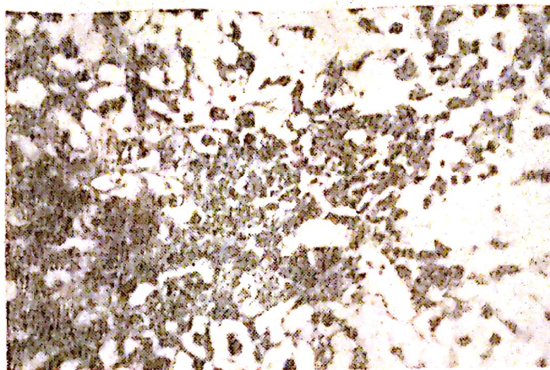
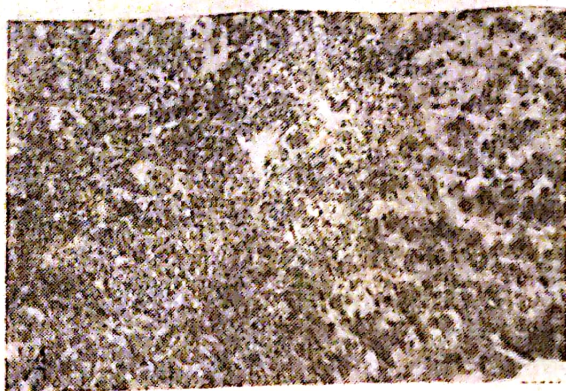


*Fig. 38. — Colangiolită și pericolangiolită colestatică, după tratament prelungit cu fenilbutazonă și meprobamat.* Trombi biliari în capiliculele biliare, intumescență clară difuză hepatocelulară (× 400) (*Șt. Dediu*).

Mai recent, s-au semnalat cazuri apărute după utilizarea de noi medicamente, cu recidivă la reluarea tratamentului : tranchilizante și tuberculostatice noi, peniciline semisintetice, analgetice și antiinflamatoare nesteroidice.

*Hepatita colestatică medicamentoasă* (tipul „mixt“, cu predominanță colestatică) reprezintă asocierea de leziuni hepatice și inflamatoare manifeste, cu colestază intrahepatică accentuată. Unele dintre medicamentele care determină leziuni hepatice de acest tip se regăsesc în grupul celor care pot avea acțiune toxică directă, cu necroză hepatocelulară de tip „pseudoviral“. Concomitent sau într-o a doua etapă, această acțiune se completează cu un mecanism de hipersensibilizare, cu apariția colangiolitei alergice și a colestazei intrahepatice, ca de exemplu în administrarea îndelungată sau repetată de P.A.S. și etionamidă, unii derivați sulfamidați, unele antiinflamatoare nesteroidice (fenilbutazonă, indometacină).

H i s t o l o g i c (ca și clinic și biochimic), diferențierea față de o hepatită virală este dificilă, în ambele afecțiuni constatîndu-se leziuni hepatocelulare degenerative și necrotice, colestază intralobulară și inflamație



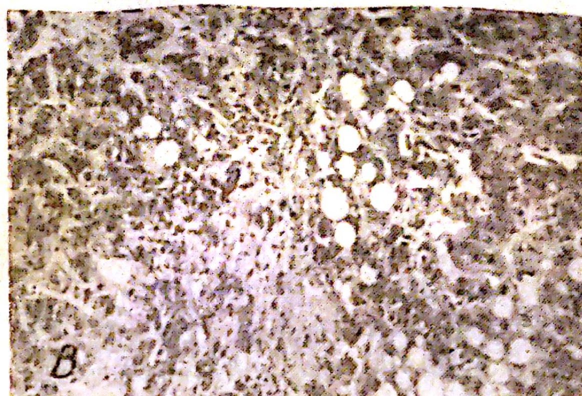
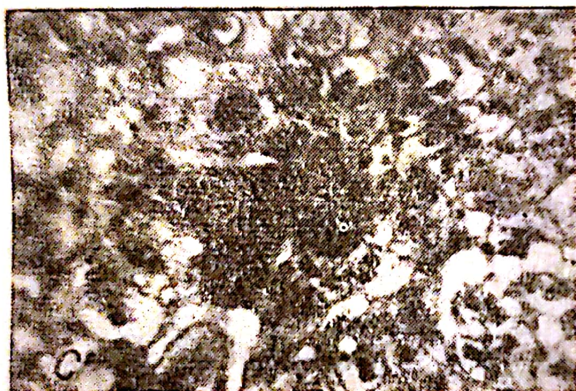




*Fig. 39. — Hepatită colestatică după tratament cu tuberculostatice.*

**A (PAS + streptomicină + izoniazidă) — proliferarea canaliculelor biliare, cu colangiolită obstructivă și pericolangiolită accentuată, pseudosupurativă, colestază intralobulară și leziuni degenerative necrotice hepatocelulare (× 200) ; B (la 2 1/2 luni de evoluție, în timpul continuării tratamentului cu tuberculostatice) — fibroză periportală, cu expansiuni interlobulare ; colangiolită obstructivă cu neoformație canaliculobiliară și pericolangiolită în periferia lobulilor ; trombi biliari în capilicule, focare necrotice și distrofie grasă hepatocelulară (× 200) ; C — infiltrat intralobular limfoplasmocitar de tip granulomatos în hepatita colestatică după tuberculostatice ; în jur, hepatocite încărcate cu granule de pigment biliar, degenerescență hidropică, balonizare și degenerescență „spumoasă" (× 400) (Șt. Dediu).**




mai ales în spațiul port, de tip colangiolită și pericolangiolită. Unele detalii pot ajuta diferențierea față de hepatita virală, în care granulocitele neutrofile, eozinofilele și plasmocitele sînt mai rar prezente în spațiul port și delimitarea față de parenchimul înconjurător este mai netă în acest stadiu.

După întreruperea tratamentului, evoluția este în majoritatea cazurilor benignă, dar — mai ales cînd tratamentul nu a fost oprit — evoluția poate fi malignă, cu necroză confluentă acută ori subacută (fig. 39A) sau se observă constituirea progresivă a unor leziuni de tip cirotic (fig. 39B).

## COLESTAZA INTRAHEPATICĂ RECIDIVANTĂ DE SARCINĂ

Printre diferitele denumiri existente, aceea de „icter colestatic intrahepatic recidivant de sarcină" reunește particularitățile clinice, patogenice și anatomopatologice : colestază (hepatoză) intrahepatică, apărînd mai frecvent în trimestrul al II-lea sau al III-lea de sarcină și dispărînd la naștere (prematuritate frecventă, făt fără icter), dar recidivînd cu sarcinile următoare ; patogenia este insuficient cunoscută.

Numeroase lucrări, sintetizate în unele monografii (152), au delimitat această entitate în cadrul variatelor tipuri de icter (nu mai puțin de 16 cauze), care pot să apară în cursul gravidității *(icterus gravidarum)* ; 1) ictere *coincizînd* cu sarcina (intercurente sarcinii) și 2) ictere *proprii* stării de graviditate, printre care cele idiopatice (boala Sheehan și icterul colestatic intrahepatic recidivant de sarcină). Frecvența acestuia din urmă este incert cunoscută (datorită confuziei cu alte tipuri de ic-

ter), fiind evaluată la aproximativ 1/5 din icterele care apar în timpul sarcinii (hepatita virală cuprinde aproximativ 2/5).

Fenomenele prodromale din hepatita virală lipsesc în această boală, starea generală nu este interesată, pruritul (adesea violent) și insomnia sînt singurele manifestări care preced icterul cu cîteva săptămîni sau luni. Testele hepatice au profil colestatic, dar protrombina este scăzută (tendința la hemoragii), iar transaminazele sînt moderat pînă la mult crescute.

*Histopatologic*, se constată numai colestază, fără necroză și fără inflamație (hepatoză colestatică) ; trombi biliari în capilicule (unele dilatate), distribuiți neregulat, dar mai ales centrolobular ; în hepatocitele vecine se pot observa granule de pigment biliar și modificări degenerative, dar inconstante și neglijabile, secundare stazei biliare.

Modificările observate la microscopul electronic nu sînt specifice, fiind similare celor observate în alte tipuri de colestază. Stopul în transportul bilirubinei conjugate pare să aibă loc în microsomii hepatocitului, dar s-au constatat modificări și în alte organite, fără a se clarifica semnificația lor.

Deși încă obscură, *patogenia* pare metabolică, ca un răspuns exagerat la steroizii placentari produși în cantitate mare în sarcină, o exagerare a procesului de colestază „fiziologică" din cursul gravidității. Distribuția geografică a icterelor, raportate după anticoncepționale, coincide cu aceea a unei frecvențe crescute a colestazei intrahepatice recidivante de sarcină ; în plus, observațiile familiale de asociere a acestor două tipuri de icter sugerează rolul posibil al unui factor genetic.

## GRANULOMATOZELE HEPATICE

Granulomatozele hepatice reprezintă un sindrom definit, în primul rînd, prin prezența în ficat a leziunilor granulomatoase, leziuni care pot să apară în multe boli infecțioase și neinfecțioase, printre care : infecții bacteriene sau virale, micoze, parazitoze, boli sistemice (reticuloze maligne sau benigne, hemoblastoze), boli alergice cu etiologie incertă sau necunoscută. Dintre acestea, mai frecvent menționate sînt următoarele : tuberculoza miliară, sarcoidoza, limfogranulomatoza malignă, leucozele, bruceloza, febra Q, mononucleoza infecțioasă. Datele clinice, de laborator și histopatologice au fost sintetizate în unele studii asupra unui număr mai mare de cazuri (153, 154, 155).

Leziunile granulomatoase pot fi studiate oriunde, în ficat, în mezenchimul portal ori în parenchimul lobular, dar mai ales în vecinătatea spațiilor porte, fără a perturba arhitectura generală a lobulului. Ele apar ca o modalitate de răspuns în urma interesării ficatului prin diferite mecanisme : invazie de germeni pe cale portală sau în cadrul unor infecții septicemice, reacții în cadrul afecțiunilor sistemului reticulohistiocitar sau în cadrul sensibilizării la diferite antigene (medicamentoase, bacteriene etc.). Apariția în ficat a leziunilor granulomatoase poate să preceadă alte localizări sau manifestarea lor clinică poate domina simptomatologia afecțiunii de bază, făcînd impresia unei hepatopatii primare și punînd probleme dificile de diagnostic.

*Histologic*, printre leziunile granulomatoase hepatice, trebuie diferențiate următoarele varietăți :

— *nodulul rezidual* din hepatita virală persistentă (reprezintă o reacție nespecifică a sistemului reticulo-

histiocitar sub formă de infiltrate celulare persistente) ;

— *nodulul retotelic*, nespecific din variate boli infecţioase (febră tifoidă, septicemii cu salmonele, bruceloză, endocardită subacută, reumatism, limforeticuloze) şi neinfecţioase (multiplicare focală a celulelor Kupffer, peste care se adaugă limfomonocite, uneori şi granulocite neutrofile şi eozinofile, dar fără celule epitelioide şi fără celule gigante, elementele specifice ale granulomului adevărat) ;

— *granulomul tipic*, alcătuit dintr-o aglomerare de celule epitelioide, înconjurate de o coroană de limfocite, avînd în centru celule gigante şi uneori cazeificare, necroză nespecifică sau aspect cicatriceal, iar la periferia leziunilor vechi se poate constata o capsulă conjunctivă. În funcţie de etiologie, se poate evidenţia germenul prin coloraţii pe secţiunile histologice sau prin culturi. Interesarea parenchimului din jur este de obicei redusă, putînd exista necroză limitată, care se vindecă prin regenerare, concomitent cu evoluţia granulomului spre resorbţie sau spre fibroză reziduală minimă, în cazurile tratate etiologic. Prezenţa necrozei cazeoase în centrul granulomului tipic sugerează mult tuberculoza (fig. 40), dar ea poate să apară şi în tularemie, sifilis, micoze.

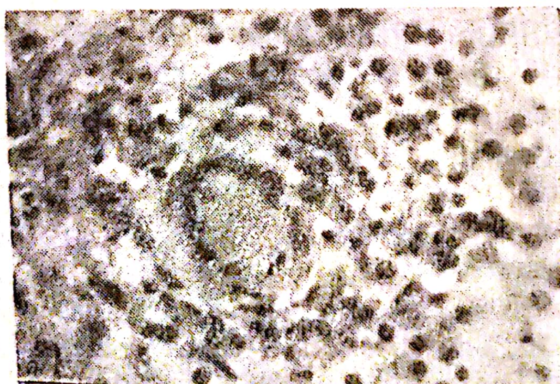


*Fig. 40. — Hepatită granulomatoasă specifică, tuberculoasă, în cursul unei granulii.* Folicul tuberculos cu celulă Langhans (× 800) (*Şt. Dediu*).

Printre limforeticulozele infecţioase acute, *mononucleoza infecţioasă* ocupă o situaţie particulară, prin frecvenţa mare a determinărilor „granulomatoase“ hepatice, chiar şi în absenţa icterului. Histologic, se constată reacţie proliferativă limfomonocitară (uneori şi plasmocitară) intensă, interesînd spaţiile porte şi sinusoidele, unde tinde să formeze mici agregate asemănătoare granuloamelor. Există, de asemenea, necroză diseminată, dar fără o alterare generală hepatocelulară. În cazurile de icter, se poate constata şi un grad de colestază, evidenţiată şi prin creşterea fosfatazei alcaline.

În *icterele medicamentoase* prin sensibilizare, pe lîngă leziunile de tip hepatitic şi colangiolitic, pot să apară şi infiltrate intralobulare limfoplasmocitare de tip granulomatos (fig. 39C).

*Prognosticul* leziunilor granulomatoase ale ficatului depinde de cel al bolii de bază, disfuncţia hepatică pe care o determină fiind în general mică şi vindecîndu-se (în bolile curabile) de obicei fără sechele, odată cu afecţiunea în cadrul căreia au apărut. În cadrul bolii de bază, granuloamele hepatice au mai degrabă o valoare diagnostică decît una prognostică.

## BIBLIOGRAFIE


1. **Lucké B.** — The pathology of fatal epidemic hepatitis, Amer. J. Path., 1944, 20, 471.
2. **Lucké B., Mallory T.** — The fulminant form of epidemic hepatitis, Amer. J. Path., 1946, 22, 867.
3. **Lucké B.** — The structure of the liver after recovery from epidemic hepatitis, Amer. J. Path., 1944, 20, 595.
4. **Voiculescu M., Mureşanu A.** şi colab. — Aspecte anatomo-clinice ale cazurilor letale de hepatită epidemică, observate între 1949 şi 1958, Med. interna (Buc.), 1959, 3, 399.
5. **Roholm K., Iversen P.** — Changes in liver in acute, epidemic hepatitis (Ca-

tharal jaundice) based on 38 aspiration biopsies. Acta path. microb. scand., 1939, 16, 427.
6. **Krarup N. B., Roholm K.** — The development of cirrhosis of the liver after acute hepatitis, elucidated by aspiration biopsy. Acta med. scand., 1941, 108, 306.
7. **Axenfeld H., Brass K.** — Klinische und bioptische Untersuchungen über den sogenannten Icterus catharralis, Frankfurt Z. Path., 1942, 57, 147.
8. **Dible J. H., McMichael J., Sherlock S. P. U.** — Pathology of acute hepatitis: aspiration biopsy studies of epidemic, arsenotherapy and serum jaundice, Lancet, 1943, **II**, 402.
9. **Harris C.** — Epidemic hepatitis: liver biopsy in diagnosis and prognosis. Glasg. med. J., 1948, 5, 164.
10. **Weisbrad F. G., Schiff L., Gall E. A., Cleveland F. P., Berman J. R.** — Needle biopsy of the liver. III. Experiences in the differential diagnosis of jaundice, Gastroenterology, 1950, 14, 56.
11. **Smetana H. F.** — The histopathology of acute nonfatal hepatitis, Bull. N. Y. Acad. Med., 1952, 28, 482.
12. **Smetana H. F.** — The histopathology of viral hepatitis by needle biopsy, Gastroenterology, 1954, 26, 612.
13. **Cazal P.** — Histopathologie du foie. Les hépatites virales primitives (cap. V), Masson et Cie, Paris, 1955.
14. **Baggenstoss A. H.** — Pathological anatomy of hepatitis, J. Amer. med. Ass., 1957, 165, 1 099.
15. **Kalk H., Wildhirt E.** — Lehrbuch und Atlas der Laparoskopie unde Leberpunktion, Georg Thieme, Stuttgart, 1962.
16. **Wepler W.** — Zur Differentialdiagnose der Leberkrankheiten am Leberpunktat. Internist, 1962, 3, 1.
17. **Popper H., Franklin M.** — Diagnosis of hepatitis by histologic and functional laboratory methods, J. Amer. med. Ass., 1948, 137, 230.
18. **Popper H., Schaffner F.** — Liver: structure and function, Blakiston, New York, 1957.
19. **Gunner W.** — Needle biopsy and liver function tests in acute hepatitis and cirrhosis of the liver, Acta med. scand., 1952, suppl. 258.
20. **Darnis F.** — Microscopie électronique et cytochimie hépatique, Rev. int. Hépat., 1962, **12**, 2.
21. **Holle G.** — Über elektronmikroscopische Befunde an der Leber bei Virushepatitis und zur Frage des hepatozellulären Ikterus, Dtsch. med. Wschr., 1960, 85, 48, 2 089.
22. **Rouiller Ch., Simon G.** — Contribution de la mycroscopie électronique au progrès de nos conaissances en cytologie et en histopathologie hépatique, Rev. int. Hépat., 1962, **12**, 12, 167.
23. **Pavel I., Cîmpeanu S., Chișiu N. St., Bonaparte H., Petrovici Al., Stoian M.** — Considerații asupra fiziopatologiei icterului din ficatul gras, Stud. Cercet. Med. intern., 1966, **7**, 4, 325.
24. **Crăciun E. C.** — Evoluția biopuncțiilor de la o metodă dinamică de diagnostic la o metodă de reper terapeutic, Viața med., 1956, 9, 39.
25. **Dimitriu C. C., Vasserman L., Goldenberg N., Dimitriu C.** — Importanța clinică a explorării morfologice a ficatului prin puncție-biopsie, Med. interna (Buc.), 1952, 1, 33.
26. **Pavel I.** — Icterele, Ed. medicală, București, 1957.
27. **Bruckner I., Fotino Ș., Berceanu Doralina** — Contribuții la istoria naturală a hepatitei virale. Studii anatomoclinice asupra sechelelor hepatice, Med. interna (Buc.), 1959, 12, 1 783.
28. **Cosma V., Gherman Gr., Papilian V. V.** — Puncția-biopsie hepatică, Ed. medicală, București, 1960.
29. **Bianchi L., De Groote J., Desmet V. J., Gedigk P., Korb G., Popper H., Poulsen H., Scheuer P. J., Schmid M., Thaler H., Wepler W.** — Morphological criteria in viral hepatitis, Lancet, 1971, **I**, febr. 13, 333.
30. **Cazal P.** — Histologie des hépatites virales, Helv. med. Acta, 1961, 28, 375.
31. **Gerstley J. B. S., Custer R. Ph., Blumberg B. S., London W. T. H., Sutnick A. I., Coyne V. Z.** — Liver biopsies in patient with and without Australia antigen, Arch. Path., 1972, 93, 360.
32. **Rappaport A. H.** — Anatomic considerations. În: Disease of the liver (sub red. Schiff L.), ed. a II-a, J. B. Lippincot & Co., Philadelphia-Montreal, 1963.
33. **Rappaport A. H., Potvin P.** — Aspect functionel de la structure hépatique, Rev. int. Hépat., 1963, 13, 5, 292.
34. **Smetana H. F.** — Pathology of hepatitis. În: „Diseases of the liver" (sub red. Schiff L.), J. B. Lippincott & Co., Philadelphia-Montreal, 1963.
35. **Voiculescu M.** și colab. — Hepatita posttransfuzională. Aspecte clinice și implicații epidemiologice, Viața med., 1968, 16, 1 121.
36. **Kalk H.** — Virushepatitis und ihre Folgezustände. Epidemiologie und Kli-

nik, Helv. med. Acta, 1961, 28, 382.
37. **Caroli J., Hecht Y.** — Progrès en hepatologie, Rev. Prat. (Paris), 1966, 16, 31 bis, 42.
38. **Nefzger D.M., Chalmers C. T.** — The treatment of acute infectious hepatitis. Ten years folow-up study of the effect of diet and rest, Amer. J. Med., 1963, 35, 3.
39. **Almeida D. J., Waterson P. A.** — Immun Complexes in Hepatitis, Lancet, 1969, **I**, 7 628, 938.
40. **Dudley F. J., Fox R. A., Sherlock Sheila** — Relationship of hepatitis-associated antigen (H.A.A.) to acute and chronic liver injury, Lancet, 1971, **I**, 7 714.
41. **Clara F.** — Relation entre le titre sérique de l'antigène associé à l'hépatite et la gravité de l'atteinte du foie, Méd. et Hyg. (Genève), 1971, 988, 1 961.
42. **Voiculescu M.** — Semnificații clinice și epidemiologice ale antigenului HBAg (editorial), Viața med., 1974, **21**, 3, 97.
43. **Păun L.** — Insuficiența hepatică acută, Ed. medicală, București, 1975.
44. **Smetana H. F.** — Pathology of hepatitis. În: „Diseases of the liver" (sub red. L. Schiff), J. B. Lippincott & Co., Philadelphia-Montreal, 1955.
45. **Smetana H. F.** — Histogenesis of coarse nodular cirrhosis, Lab. Invest., 1956, 5, 175.
46. **Rubin E.** — Interpretation of the liver biopsy, Gastroenterology, 1963, **45**, 3, 400.
47. **Scotto J., Stralin H., Caroly J.** — Hépatites aiguës humaines graves habituellement mortelles. Etude ultrastructurale portant sur 12 cas, Rev. méd.-chir. Mal. Foie, 1970, **45**, 1, 43.
48. **Chung Whan-kook, Moon Sae-kuang, Popper H.** — Anicteric hepatitis in Korea — Comparative Studies of asymptomatic and symptomatic series, Gastroenterology, 1965, 1, 1.
49. **Tudor V., Dogaru D., Dediu Șt., Mihăilescu Florica, Nicolau Gh., Tudorache E.** — Studiu epidemiologic, clinic, biochimic și morfologic al bolnavilor dintr-un focar de hepatită virotică apărut în mediul militar, Rev. sanit. milit. (Buc.), 1966 (număr special), 1.
50. **Reisler D. M., Strong W. B., Mosley J. W.** — Transaminase levels in the postconvalescent phase of infectious hepatitis, J. Amer. med. Ass., 1967, **202**, 1, 37.
51. **Constandache Marieta, Șerban P., Tașcă C.** — Hepatitele anicterice. Considerații anatomo-clinice pe marginea a 15 cazuri, Viața med., 1961, 18, 995.
52. **Crăciun E. C.** (sub red.) — Patologia ficatului și a căilor biliare. În „Anatomie patologică", Ed. didactică și pedagogică, București, 1964.
53. **Klatskin G.** — Subacute hepatic necrosis and postnecrotic cirrhosis due to anicteric infections with hepatitis virus, Amer. J. Med., 1958, 24, 334.
54. **Watson C. J., Hoffbauer F. W.** — The problem of prolonged hepatitis with particular reference to cholangiolitic type and to the development of cholangiolitic cirrhosis of the liver, Ann. intern Med., 1946, 25, 195.
55. **Smetana H. F.** — Pathologic anatomy of early stages of viral hepatitis. În: „Hepatitis frontiers" (sub red. Hartman F. W. și colab.), Little, Boston, 1957.
56. **Kalk H.** — Hepatitis und posthepatitische Leberkrankheiten, Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 1957, 63, 177.
57. **Dubin I. N., Sullivan B. H., Le Golvan P. C., Murphy L. C.** — The colestatic form of viral hepatitis, Amer. J. Med., 1960, 29, 55.
58. **Schmid M.** — Zur histologischen Diagnose und Differentialdiagnose der Virushepatitis und ihrer besonderen Verlausformen mit der Nadelbiopsie, Schweiz. med. Wschr., 1964, 94, 512.
59. **Caroli J., Thiery J. P., André J.** — Les hépatites hypercholostatiques, Sem. Hôp. (Paris), 1962, 38, 21/4, 1 289.
60. **Sherlock Sheila** — Diseases of the liver and biliary system, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1961.
61. **Stogiu G., Pisi E., Cavalli G.** — Hépatite et cirrhoses biliaires primitives, Rev. int. Hépat. 1966., **16**, 2, 271.
62. **Wepler W.** — Zur Aetiologie und Pathogenese der primären Cirrhose, Rev. int. Hépat., 1966, **15**, 2, 151.
63. **Wright R., McCallum R. W., Klatskin G.** — Australia antigen in acute and chronic liver disease, Lancet, 1969, **II**, 117.
64. **Voiculescu M., Dediu Șt., Zamfirescu I., Istodor N., Perederi Lența, State Doina, Dună Fl.** — Semnificația hipertransaminazemiei prelungite posthepatitice (corelație cu datele clinice, alte date biochimice, antigenul Au și puncția-biopsie hepatică), Med. interna (Buc.), 1973, 25, 7, 859.
65. **Zamfirescu I. Dediu Șt., Păun L., Dancu I., Isbășescu Aretia, Istodor N., Vlad R.** — Urmările hepatitei epidemice. Studiu pe 200 de cazuri urmărite pe o perioadă de 2 ani, Med. interna (Buc.), 1968, **20**, 1, 73.

66. **Dediu Șt.** — Aspects clinico-histologiques et pathogéniques de l'hépatite virale prolongée, Rev. int. Hépat., 1968, **18**, 3, 487.
67. **De Croote J., Desmet V. J., Gedigk P., Korb G., Popper H., Poulsen H., Scheuer P. J., Schmid M., Thaler H., Uehlinger E., Wepler W.** — A classification of chronic hepatitis, Lancet, 1968, **II**, 626.
68. **Popper H.** — What makes liver disease chronic? Rev. Invest. clin., 1962, 14, 311.
69. **Popper H.** — What is chronic hepatitis? Gastroenterology, 1966, **50**, 3, 444.
70. **Levine R. A.** — „Transaminitis": a pathologic entity (Abstracts), Gastroenterology, 1969, 56, 2.
71. **Hofstetter R. J.** — L'hépatite persistante, Helv. med. Acta, 1963, **30**, 415, 545.
72. **Becker M. D., Baptista A., Scheuer P., Sherlock Sheila** — Prognosis of chronic persistent hepatitis, Lancet, 1970, **I**, 7 637, 53.
73. **Popper H.** — Possible role of immune processes in selfperpetuation of liver disease. În: „Mechanism of cell and tissue damage produced by immune reactions", II Intern. Symp. on immune pathology, Basel-Stuttgart, 1962.
74. **Paronetto F., Rubin E., Popper H.** — Local formation of gammaglobulin in the disease liver and its relation to hepatic necrosis, Lab. Invest. J. exp. path., 1962, **11**, 2, 150.
75. **Mackay I. R., Wood J. I.** — Autoimmunity in liver diseases. În: „Progress in liver diseases" (sub red. Popper H., Schaffner F.), New York, Londra, 1961.
76. **Cachin M., Launois J. P.** — L'hépatite chronique active, Nouv. Presse méd., 1972, **1**, 27, 1821.
77. **Bianchi L.** — Pathologische Anatomie der Virushepatitis. Die akute proliferative Hepatitis, ihre Verlausformen und Folgezustände, Münch. med Wschr., 1969, 15, 822.
78. **Voiculescu M.** — Granița între acut și cronic în hepatita virală, Viața med., 1974, **21**, 6 (serie nouă), 1.
79. **Gallagher N. D. S., Goulston J. M.** — Persistent acute viral hepatitis, Brit. med. J., 1962, 5 282, 906.
80. **Wright R.** — Chronic hepatitis, Brit. med. Bull., 1972, **23**, **2**, 120.
81. **Galian Ph., Baglian A. C.** — L'hépatite chronique active. Aspects anatomopathologiques, Nouv. Presse méd., 1971, **1**, 27, 1 823.
82. **Kaplan M. M., Grady G.** — Serum hepatitis antigen in chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis, Lancet, 1971, 23, ianuarie, 159.
83. **Popper H., Mackay I. R.** — Relation between Australia-antigen and autoimmune hepatitis, Lancet, 1972, **I**, 7 761, 1 161.
84. **Bulkley B. H., Heizer W. D., Goldfinger S. E., Isselbacher K. J., Shulmare N. R.** — Distinction in chronic active hepatitis based on circulating hepatitis-associated antigen, Lancet, 1970, **II**, 1 323.
85. **Sutnick A. I., London W. T., Blumberg B. S.** — A genetic basis for chronic liver disease and hepatoma? Ann. intern. Med., 1971, **74**, **3**, 442.
86. **Lander J. J., Aach R. D.** — Genetic „markers" of chronic liver disease? New. Engl. J. Med., 1974, **290**, **2**, 103.
87. **Voiculescu M.** — Clasificarea actuală a hepatitei cronice (editorial), Viața med., 1971, 18, 2, 962.
88. **Klatskin G.** — Subacute hepatic necrosis and postnecrotic cirrhosis due to anicteric infectious with the hepatitis virus, Amer. J. med., 1958, septembrie, 333.
89. **Zieve L., Hill E., Besbitt S., Zieve B.** — Incidence of residuals of viral hepatitis, Gastroenterology, 1953, **25**, 495.
90. **Neefe J. R.** și colab. — Prevalence and nature of hepatic disturbance folowing acute viral hepatitis with jaundice, Ann. intern. Med., 1955, **43**, 1, 32.
91. **Schefer J. W., Schiff L., Gall E. A., Oikawa Y.** — Progression of acute hepatitis to postnecrotic cirrhosis, Amer. J. Med., 1967, **42**, **3**, **348**.
92. **Lamotte M., Martin E. T., Segrestaa J. M.** — Hépatite virale en milieu hospitalier parisien (85 cas), II Etude histologique, Sem. Hôp. Paris, 1966, **56**, **41**, 2 410.
93. **Neefe J. R.** — Viral hepatitis. În: „Diseases of the liver" (sub red. Schiff L.), J. B. Lippincott & Co., Philadelphia-Montreal, 1963.
94. **Boyer J., Klatskin G.** — Pattern of necrosis in acute viral hepatitis: value of bridging, New Engl. J. Med., 1970, 228, 1 063.
95. **Galea Gh.** — Aspecte morfologice particulare ale cirozelor postnecrotice, septale și biliare. În: „Ciroza hepatică" (cap. III), Ed. medicală, București, 1973.
96. **Weil J. P., Sacrey A.** — Les séquelles des hépatites aiguës bénignes, Rev. int. Hépat., 1961, **11**, **4**, 369.

97. **Voiculescu M.** — Cum tratăm hepatita virală și urmările ei, Ed. medicală, București, 1967.
98. **Patek A. J.** jr. — Portal cirrhosis (Laennec's cirrhosis). În: „Diseases of the liver" (sub red. Schiff L.). J. B. Lippincott & Co, Philadelphia — Montreal, 1963.
99. **Ratnoff O. D.** — Potshepatitic cirrhosis, J. Amer. med. Ass., 1957, **165**, 9, 1 096.
100. **Tisdale A. W.** — Subacute hepatitis, New. Engl. J. Med., 1963, **268**, 2—3.
101. **Baggenstoss H. A.** — Postnecrotic cirrhosis-morphology, etiology and pathogenesis. În: „Progress in liver disease" (sub red. Popper H., Schaffner F.), vol. I, New York-Londra, 1961.
102. * * * — Viral hepatitis and cirrhosis (editorial), Lancet, 1971, **I**, 13, 330.
103. **Baggenstoss A. H., Stauffer M. H.** — Posthepatitis and alcoholic cirrhosis: clinicopathologic study of 43 cases of each, Gastroenterology, 1952, 22, 157.
104. **Kalk H.** — Hepatitis und posthepatitische Leberkrankheiten. Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 1957, 63, 177.
105. **Gardiol D.** — Hépatite chronique. Étude histopathologique, Schweiz. med. Wschr., 1962, **31**, 935 și 973.
106. **Zollinger H. U.** — Pathologische Anatomie der Virushepatitis. Die dystrophische und zirrotische Form, Münch. med. Wschr., 1969, **111**, 15, 817.
107. **Börner P.** — Aetiologie und Todesursache der verschiedenen Formen der Leberzirrhose in den Jahren 1955—1959, Dtsch. med. Wschr., 1961, **1**, 6, 43.
108. **Davidson C.** — Some contributions of geographic study of understanding the pathogenesis of cirrhosis. În: „Progress in liver diseases" (sub red. Popper H., Schaffner F.), vol. I, New York-Londra, 1961.
109. **Wajcner G.** — Essai de classification anatomo-pathologique des cirrhoses d'après Gall, Presse méd., 1964, **72**, 9, 528.
110. **Popper H.** — Primary biliary cirrhosis, Rev. int. Hépat., 1966, **16**, 2, 240.
111. **Vorlander O. K.** — Autoantikörper und Pathogenität, Dtsch. med. Wschr., 1962, **87**, 17, 887.
112. **Wataru Mori, Tatsuo Suzuta, Wasaburo Hasigawa** — Considerations of some serologic reactions for autoantibodies against the liver, Amer. J. dig. Dis. (New Ser.), **14**, 8, 566.
113. **Meister H. P., Szanto P. B., Schoolman H.** — Cantitative-morfologic evaluation of postnecrotic cirrhosis, Virchow's Arch. path. Anat., 1963, 336, 477.
114. **Jones W. A., Tisdale W. A.** — Posthepatitic cirrhosis clinicaly simulating extrahepatic biliary obstruction (so-called „primary biliary cirrhosis"), New engl. J. Med., 1963, 268, 629.
115. **Patek A. J.** jr. — Postnecrotic cirrhosis. În: „Diseases of the liver" (sub red. Schiff L.) ed. a II, J. B. Lippincott & Co., Philadelphia-Montreal, 1963.
116. **Ludwig J., Garrison Ch., Baggenstoss A. H.** — Latent hepatic cirrhosis. A study of 15 cases, Dig. Dis., 1970, **15**, 1, 7.
117. **Gueft B.** — Viral hepatitis under the electron microscope, Arch. Path., 1961, **72**, 1, 61.
118. **Weinbren K., Stirling G. A.** — Pathology of viral hepatitis, Brit. med. Bull., 1972, 28, 125.
119. **Pavel I., Cîmpeanu S.** — Fiziopatologia icterelor, Ed. Acad. R.S.R., București, 1967.
120. **Popper H., Schaffner F.** — Fine structurale changes of the liver, Ann. intern Med., 1963, 59, 674.
121. **Jesequel M. A., Albot G.** — Les modifications de l'ultrastructure du foie au cours des ictères par l'hépatite virale et la pathogénie de l'ictère par hépatite, Sem. Hôp. Paris, 1962, **28**, 9/2, 523.
122. **Taylor A., Rightsel W., Boggs J., McLean W.** — Tissue culture of hepatitis virus, Amer. J. Med., 1962, **22**, 5, 679.
123. **Gueft B.** — The current status of „viral particles" in hepatitis as viewed by electron microscopy, Gastroenterology, 1964, 46, 6.
124. **Dane D. S., Cameron C. H., Briggs. M.** — Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen associated hepatitis, Lancet, 1970, **I**, 7 649, 695.
125. **Bütler R.** — L'antigène australien et l'hépatite à virus, Méd. et Hyg. (Genève), 1972, 1 008, 550.
126. **Gardiol D., Fontolliet Ch.** — Aspects histologiques de l'hépatite virale aiguë, Méd. et Hyg. (Genève), 1973, 1 053, 663.
127. **Munzer D.** — Evaluation of the importance of the liver biopsy. Analysis of 240 cases, Amer. J. Gastroent., 1963, 39, 5, 470.
128. **Ward J., Ulevitch H., Schiff L.** — The diagnostic value of needle biopsy

of the liver, Gastroenterology, 1968, **54**, 4, 746.
129. **Dediu Şt.** — Cercetări asupra valorii unor criterii clinice, biochimice şi morfologice în diagnosticul şi aprecierea evoluţiei hepatitei virale (epidemice). Teză de doctorat, I.M.F. Bucureşti, 1966.
130. **Schiff L., Gall E. A.** — Needle biopsy of the liver. În: „Diseases of the liver“ (sub red. Schiff L.), ed. a II-a, J. B. Lippincott & Co., Philadelphia-Montreal, 1963.
131. **Bianchi L.** — Morfologic features in biopsy diagnosis of acute viral hepatitis. În: „Progres in liver diseases“, vol. III (cap. XV), Grune & Stratton, New York, Londra, 1970.
132. **Bianchi L., De Groote J., Desmet V., Gedigk P., Korb G., Popper H., Poulsen H., Scheuer P. J., Schmid M., Thaler H. Wepler W.** — Morfologische Kriterien der Virushepatitis, Dtsch. med. Wschr., 1971, **96**, 47, 1 817.
133. **Scooto J.** şi colab. — Application d'une méthode stéréologique aux coupes histologiques d'hépatites aiguës graves, spéculation pronostiques, Rev. méd. chir. Mal. Foie, 1970, **45**, 61.
134. **Goddewski G., Goddewski J.** — Anatomie pathologique. În: „Synthèse des Assises départamentales sur les hépatites virales“, Cah. Méd. (Paris), 1974, 15, 948.
135. **Dediu Şt., Voiculescu M., Zamiferscu I., Perederi Lenţa, State Doina** — Hepatita virală prelungită. Modalităţi de evoluţie şi prognostic (confruntări clinico-biochimice şi morfologice pe 25 de cazuri), Med. interna (Buc.), 1974, **26**, 5, 611.
136. **Dediu Şt.** — Alte afecţiuni cu tablou clinico-biologic de hepatită acută. În: „Hepatite acute icterigene. Confruntări clinico-morfologice“, Ed. medicală, Bucureşti, 1968, p. 216.
137. **De Groote J., Vendenbrouke J.** — Hépatite nécrotique médicamenteuse, Acta gastro-ent. belg., 1966, 29, 393.
138. **Pirotte J., Ruyters L.** — Les atteintes hépatiques aiguës et chroniques d'origine médicamenteuse, Acta gastro-ent. belg., 1966, 29, 417.
139. **Rottier R., Demeulenaere L.** — La stéatose hépatique iatrogène, Acta gastro-ent. belg., 1966, 29, 451.
140. **Guckian J. C., Perry J. E.** — Granulomatous hepatitis. An analysis of 36 cases and review of the literature, Ann. intern. Med., 1966, 65, 5, 1 081.
141. **Edmondson H. A.** — Needle biopsy in differential diagnosis of acute liver disease, J. Amer. med. Ass., 1965, **191**, 6, 136.
142. **Bianchi L., De Groote J., Desmet V., Gedigk P., Korb G., Popper H., Poulsen H., Scheuer P. J., Schmid M., Thaler H., Wepler W.** — Guidelines for diagnosis of terapeutic drug-induced liver injury in liver biopsies, Lancet, 1974, **I**, 7 862, 854.
143. **Dediu Şt.** — Hepatitele medicamentoase alergice (Studiu clinico-morfologic), Med. interna (Buc.), 1967, **19**, 12, 1 461.
144. **Dediu Şt., Zamfirescu I., Dancu I.** — Valeur de la ponction-biopsie hépatique pour le diagnostic differential des hépatites ictérigènes aiguës, Rev. Inst. Pasteur (Lyon), 1970, **3**, 1, 1.
145. **Eisenberg J.** — Ikterus während der Schwangerschaft, Münch. med. Wschr., 1971, **113**, 48, 1 608.
146. **Sherlock Sheila** — Jaundice, Brit. med. J., 1962, 19 mai, 1359.
147. **Sherlock Sheila** — La distinction entre la cholestase intra- et extrahépatique, Rev. int. Hépat., 1962, **12**, 7, 887.
148. **Popper H., Szanto P. B.** — Intrahepatic cholestasis ("cholangiolitis"), Gastroenterology, 1968, 54, 4, 746.
149. **Sherlock Sheila** — Biliary secretory failure in man. The problem of cholestasis. Ann. intern. Med., 1966, **65**, 3, 397.
150. **Orellana-Alcade J. M., Dominquez J. P.** — Jaundice and oral contraceptive drugs, Lancet, 1966, **II**, 7 476, 1 278.
151. **Cachin M.** — Iatrogener Ikterus, Münch. med. Wschr., 1967, 38, 1 962.
152. **Haemmerli U. P.** — Jaundice during pregnancy, Acta med. scand., 1966, 179 (suppl.), 444.
153. **Gugkian J. C., Perry J. E.** — Granulomatous hepatitis. An analysis of 63 cases and review of the literature, Ann. intern. Med., 1966, 65, 5, 1081.
154. **Mérillon H.** — Granulomatose hépatique. Étude de 41 observations, Rev. int. Hépat., 1966, **16**, 5, 1 121.
155. **Dediu Şt.** — Granulomatozele hepatice. În: „Hepatite acute icterigene — Confruntări clinico-morfologice, (cap. V.) Ed. medicală, Bucureşti, 1968.

# 11

# CLINICA HEPATITEI VIRALE

Hepatita virală este o boală infecţioasă, specifică omului, provocată de unul din virusurile hepatotrope, denumite virusul A şi virusul B (există probabil şi un virus C), care determină o lezare inflamatorie a ficatului, însoţită sau nu de icter, precum şi simptome generale infecţioase şi variate manifestări extrahepatice.

Hepatita virală prezintă *un spectru clinic foarte variat,* mergînd de la formele uşoare — subclinice şi anicterice — la tabloul grav al necrozei cu evoluţie fulminantă spre exitus sau la multiplele variante evolutive, cu caracter prelungit sau cronic. Se explică, astfel, întîrzierea cu care s-au unificat în aceeaşi unitate etiologică, vechiul „icter cataral", cu atrofia galbenă acută, precum şi cu o mare parte a hepatitelor cronice (recunoscute astăzi ca manifestări evolutive ale hepatitei de tip B).

Acest tablou clinic, *foarte eterogen,* este determinat atît de tipul de virus infectant, cît şi de particularităţile reacţionale ale organismului, prin răspunsul imunitar variat (genetic condiţionat) şi starea preexistentă de nutriţie şi de normalitate a organelor.

Experienţa ultimilor ani a arătat că tabloul clinic determinat de fiecare tip de virus hepatitic prezintă unele particularităţi, care au permis o anumită conturare a hepatitei A şi B, în timp ce tabloul clinic al prezumtivei hepatite „C", rămîne însă de definit în viitor. Particularităţile clinice şi de laborator ale fiecărui tip de hepatită *sînt de mare importanţă pentru a aprecia evoluţia şi prognosticul imediat şi cel îndepărtat al hepatitei* şi chiar dacă în practică diferenţierea tipurilor de hepatită A şi B prezintă încă dificultăţi, sîntem obligaţi să redăm o descriere separată a fiecărui tip de hepatită. De altfel, în unele ţări, se declară separat: hepatita A, hepatita B şi hepatita de tip nespecificat.

## HEPATITA VIRALĂ DE TIP A

### PONDERE ŞI ASPECTE GENERALE

Hepatita determinată de virusul A este considerată ca o boală comună omului, fiind tipul cel mai răspîndit de hepatită virală, care poate să apară sporadic, *dar mai ales în epidemii* şi care constituie o cauză importantă a morbidităţii în

toată lumea. Marea răspîndire a hepatitei de tip A în populaţie rezultă atît din morbiditatea declarată, prin formele tipice de icter — ceea ce reprezintă numai o parte minoră a răspîndirii infecţiei cu acest virus —, *cît şi din studiile care pun în evidenţă anticorpii specifici anti-A* la o mare proporţie din populaţia adultă, demonstrînd răspîndirea reală a bolii. Astfel, folosind hemaglutinarea prin imunoaderenţă, *Szmuness* şi colab. (1) au pus în evidenţă anticorpi specifici anti-A la 72—80% din persoanele peste 50 de ani, deşi numai puţine dintre acestea prezentaseră în viaţa lor o hepatită evidentă. În acelaşi sens, pledează şi experienţa epidemiilor hidrice de hepatită A, aşa cum au rezultat şi dintr-o recentă epidemie, în care numai 35% din cei infectaţi au prezentat o hepatită cu icter, în timp ce restul au făcut forme anicterice, *în mare parte total asimptomatice* (2).

Prin aceste aspecte, hepatita virală prezintă unele asemănări cu poliomielita — aşa cum aceasta se prezenta altădată —, apărînd ca o infecţie frecventă, comună, şi care *numai în mică parte poate fi recunoscută clinic şi declarată.* Faţă de această mare răspîndire a infecţiei cu virus hepatitic şi ţinînd seama de ineficienţa măsurilor profilactice actuale, este evident că imunizarea activă reprezintă soluţia aşteptată în profilaxia hepatitei virale de tip A.

Ca şi alte boli infecţioase, hepatita virală de tip A are o evoluţie clinică, în care se recunosc: perioada de incubaţie, perioada prodromală (preicterică), perioada de stare (icterică) şi perioada de convalescenţă. Această împărţire corespunde realităţii, hepatita de tip A avînd o evoluţie mai constant unitară, în contrast cu hepatita B, care prezintă numeroase variante evolutive.

În cele de mai jos, redăm tabloul clinic al hepatitei A, în forma comună (fig. 41).

### PERIOADA DE INCUBAŢIE

Perioada de incubaţie a hepatitei virale A durează în mod uzual, între 21 şi 35 de zile, cu variaţii

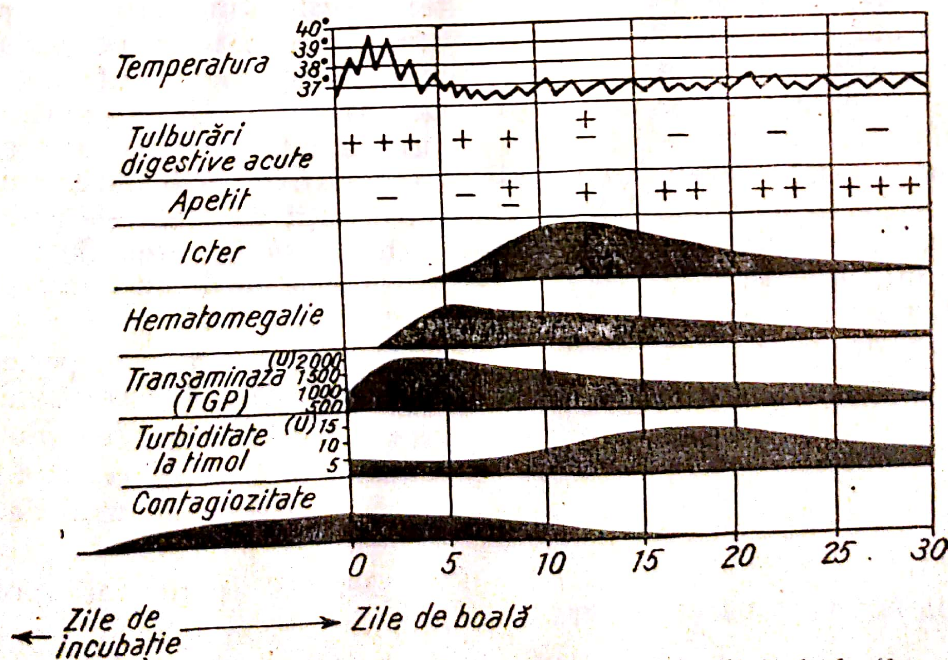



*Fig. 41. — Schema evoluţiei perioadei acute a hepatitei virale* (forma comună).

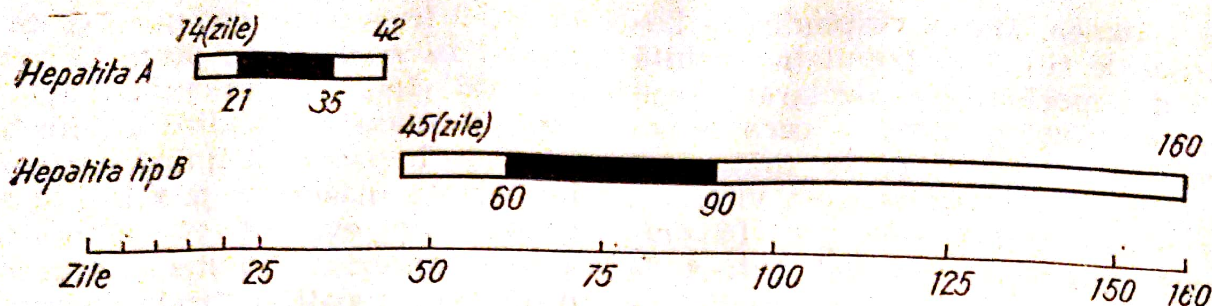



*Fig. 42. — Durata perioadei de incubație în hepatita virală de tip A și de tip B (în negru durata medie).*

între 14 și 42 de zile (fig. 42). Această durată rezultă din hepatita experimentală, precum și din focarele epidemice de hepatită virală A, diagnosticate prin teste specifice (serologice) de laborator. Astfel, într-un focar de 97 de cazuri de hepatită A, incubația a variat între 26 și 41 de zile (2). Într-un alt focar, familial, de hepatită A, în care momentul infectant a fost precis stabilit, incubația a variat între 29 și 40 de zile (3). În hepatita experimentală, realizată de *Krugman* și colab. la școala din Willowbrook (4), incubația în cazurile de hepatită virală cu tulpina MS-1 (hepatita de tip A) a fost de *30—38 de zile*, cu variații de la 21—42 de zile. Incubații mai scurte de 14—21 de zile, raportate în literatură, survin probabil după infecții cu doze mai mari de virus.

Virusul A este prezent în scaun încă din perioada de incubație, chiar cu 2—3 săptămîni înainte de apariția icterului, așa cum au demonstrat *Krugman* și colab (5), care admit o fază de multiplicare a virusului în tractul digestiv. Excretarea virusului prin scaun, în partea a doua a incubației, arată că *perioada de contagiozitate a bolnavului precede cu mai multe zile debutul clinic al bolii.*

### PERIOADA PRODROMALĂ (PREICTERICĂ)

În această perioadă, se cuprinde simptomatologia primelor zile de boală, care preced de obicei apariția icterului. Astfel, icterul nu constituie un semn de debut al hepatitei, putînd fi considerat ca un semnal optic mai tardiv, în exprimarea leziunilor hepatice din hepatita virală. Numai foarte rar, în 5—5,7% din cazuri (6,7), boala poate începe cu icter, ca prim simptom.

*Durata perioadei preicterice* este în medie de 3—7 zile, cu variații de 1—10 (14 !) zile, fiind mai scurtă în comparație cu incubația hepatitei B. Uneori, simptomatologia acestei perioade constituie singura manifestare a hepatitei virale : forma anicterică a bolii.

*Tabloul clinic al perioadei preicterice este unul din cele mai polimorfe.* În această perioadă, predomină simptomele infecțioase generale, sau trec pe primul plan dominînd tabloul clinic alte simptome — digestive, articulare, neuropsihice, erupții cutanate — ceea ce face ca boala să fie greu de recunoscut, iar erorile de diagnostic să fie frecvente.

În general, această perioadă este subiectiv greu suportată de bolnav, care acuză variate simptome și o senzație de disconfort, care nu încetează (în forma comună) decît odată cu apariția icterului.

Debutul perioadei prodromale este de obicei treptat, dar bine sesizat de bolnav ; mai rar este brusc și excepțional este alarmant sau ati-

pic, simulînd un tablou chirurgical de abdomen acut sau de altă natură. După predominanța unor anumite simptome la debut, continuate în perioada prodromală, se conturează *mai multe modalități de debut* ori *manifestări ale perioadei prodromale*.

*Simptomele* **d i g e s t i v e** sînt cele mai frecvente, fiind prezente în 75—90% din cazuri (7,8) la bolnavii obervați de noi în Spitalul de boli infecțioase „Colentina". Aceste simptome digestive (în ordine descrescîndă) sînt următoarele: *anorexie*, limbă îngroșată și gust amar în gură, *grețuri, vărsături, dureri epigastrice*, senzație de greutate în hipocondrul drept, dureri abdominale difuze, balonări postprandiale, constipație.

*Anorexia* este totală, cu repulsie la vederea alimentelor, iar fumătorii își pierd gustul de a fuma. Aceste modificări sînt determinate de alterarea simțului gustului (disgeusie) și a simțului olfactiv (disosmie, hiposmie), constatate prin diferite teste în cursul hepatitei virale (9). Modificările sensibilității gustative apar îndeosebi pentru dulciuri și substanțe amare (11).

Starea de *greață* și *vărsăturile* sînt supărătoare și uneori atît de intense, încît boala poate fi confundată cu o toxiinfecție alimentară. Durerile epigastrice sînt constante și persistente, fiind revelatoare ale gastroduodenitei inițiale a bolii. Intoleranța alimentară este absolută și bolnavii suferă intens de sete în cursul acestei perioade (10). Nu rareori, bolnavii acuză un exces alimentar sau alimente alterate ca element declanșator al bolii (12).

Cînd simptomele digestive domină net tabloul clinic se realizează tipul de debut digestiv (sau dispeptic) al hepatitei, cu o frecvență variabilă după autori (60—80% din cazuri).

*Simptomele* **g e n e r a l e** constau din *febră*, prezentă în aproape toate cazurile (90—100%), dar nu întotdeauna înregistrată de bolnav, *neînsoțită de frisoane* (spre deosebire de frisoanele din icterul prin angiocolită sau din septicemii), sau cel mult de senzația de fiori. Febra este moderată, variind între 38 și 39°, și are o durată de 3—5 zile. În unele cazuri, este discretă și neremarcată de bolnav, dar în altele febra este persistentă, durînd 6—8 zile și înaltă (peste 39°), constituind *tipul infecțios sever* al perioadei preicterice și punînd probleme dificile de diagnostic (fig. 43). Febra se însoțește de *dureri musculare generalizate* și uneori de simptome catarale ale căilor respiratorii și ale

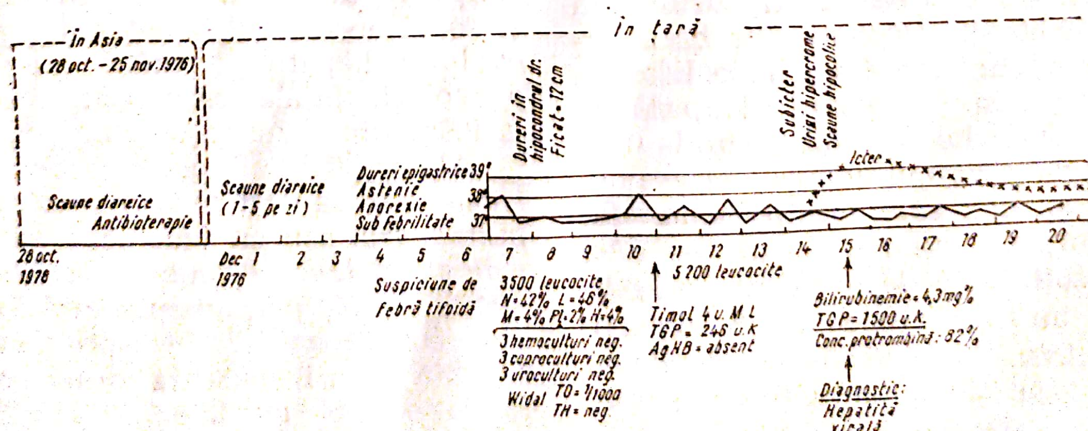



*Fig. 43.* — ***Debut atipic de hepatită virală***, cu perioadă preicterică prelungită cu diagnostic inițial de febră tifoidă. Observație din Clinica I de boli infecțioase — București.

căilor aeriene superioare. Cînd toate aceste simptome domină tabloul clinic, lăsînd în umbră simptomele digestive, se realizează *tipul de debut gripal al hepatitei virale*. Frecvenţa acestui tip de debut variază după statistici, între 10 şi 30% din cazuri.

În circa 1/3 din cazuri, apar *dureri articulare*, uneori destul de pronunţate, de tip poliarticular şi de obicei fixe, rar mobile, simetrice. La examenul obiectiv, se constată o tumefacţie uşoară şi dureroasă a articulaţiilor, cu discret lichid intraarticular (inflamator) şi periartrită. Durerile sînt mai intense în repaus (noaptea) şi suportabile ziua, în mişcare (spre deosebire de reumatismul articular acut) şi se însoţesc uneori şi de urticarie. Aceste *artralgii* şi *artrite* din cursul hepatitei virale sînt atribuite depunerii articulare de complexe antigen viral-anticorpi, tabloul clinic realizat fiind comparabil cu acela din boala serului (13, 14). Cînd aceste simptome sînt accentuate şi domină tabloul clinic se realizează *debutul reumatoid* sau *pseudoreumatismal* al hepatitei virale (5—10% din cazuri), putînd preta la confuzii cu reumatismul articular acut şi la aplicări de tratamente greşite.

*Manifestările* c u t a n a t e. În 5—10% din cazuri, apar *erupţii cutanate*, cel mai des de tip urticarian (urticarie febrilă), mai rar ca eriteme scarlatiniforme sau rujeoliforme, şi mult mai rar, poate să apară un edem Quincke. Alteori, erupţia este de tipul eritemului exsudativ polimorf şi, mai rar, de tip hemoragic, cu purpură cutanată, care — dacă se însoţeşte şi de artralgii — realizează un tablou de sindrom Henoch-Schönlein. *Această formă de debut urticarian sau hemoragic anunţă, de obicei, o evoluţie severă* sau prelungită, fiind bine influenţată de tratamentul cu corticosteroizi.

*Hipertrofii* g a n g l i o n a r e *moderate* apar mai ales la copii, la care şi splina este uşor mărită.

*Simptomele* n e u r o p s i h i c e sînt destul de frecvente (50% din cazuri), în faza prodromală a hepatitei, sub formă de: *astenie pronunţată şi persistentă*, ameţeli, cefalee, insomnie, irascibilitate, senzaţie de rău general. Unii bolnavi intră într-o stare de apatie şi depresie psihică, ajungînd la consultaţiile de boli nervoase, unde adesea sînt diagnosticaţi, în mod curent ca nevroză astenică: *debutul neuropsihic al hepatitei virale*. Unii autori au semnalat manifestări meningiene, sub forma unui meningism, sau chiar a unei meningite uşoare cu lichid clar, hipertensiv şi limfocitoză (15). Alţii au semnalat nevrite de nervi cranieni, encefalite, polinevrite, sindroame piramidale; aceste aspecte sînt însă cu totul excepţionale (12).

D e b u t u r i a t i p i c e. Hepatita virală poate începe cu totul neobişnuit, simulînd tabloul clinic al altor afecţiuni şi creînd „capcane" şi erori de diagnostic. Unul din acestea este *debutul pseudochirurgical*, care simulează un abdomen acut, o colică hepatică, o apendicită, pentru care se recurge la o laparotomie de urgenţă, cu constatări negative şi după care apare icterul, simptom al hepatitei. Laparotomia şi şocul operator influenţează negativ evoluţia hepatitei, putînd precipita o evoluţie fatală, care poate ajunge la 9,5% din cazurile operate (16, 17).

Alteori, tabloul poate fi de *gastroenterită* sau cu fenomene *pleuropulmonare*, sau cu fenomene *neuropsihice patente*: sindrom schizoid, manie acută, poliradiculonevrită (18) sau cu *urticarie*. În aproximativ 5% din cazuri, hepatita virală poate începe direct cu icter.

E x a m e n u l c l i n i c pune în evidenţă, în această perioadă, *o mărire de volum a ficatului*, însoţită

de o sensibilitate dureroasă în hipocondrul drept și în epigastru. Urina, redusă cantitativ, este mai închisă la culoare.

*Examenul de laborator* arată că viteza de sedimentare este normală ori încetinită, iar leucograma este necaracteristică. În schimb, *testele hepatice* — în special cele de *citoliză* — prezintă valori sensibil crescute: *transaminaza glutamicpiruvică* (titruri de peste 1 000 U.K.) și *sideremia*, atestînd procesul de hepatită existent din această perioadă. Testele de *disproteinemie*, de asemenea, se pozitivează precoce în hepatita virală de tip A.

### PERIOADA DE STARE (ICTERICĂ)

Trecerea în această perioadă se face odată cu apariția sindromului icteric. Instalarea icterului se face în mod insidios, debutul lui exact scăpînd atenției bolnavului și fiind sesizat, de obicei, de cei din jur. Colorația mai închisă a urinii, deși remarcată de bolnav, este atribuită de obicei altor cauze.

Apariția icterului coincide cu o îmbunătățire a stării generale, cu scăderea febrei și atenuarea simptomelor generale infecțioase, din perioada preicterică (mialgii și artralgii, indispoziție), precum și a tulburărilor digestive (greață, vărsături); *bolnavul înregistrează senzația subiectivă de ameliorare*. Adesea, el apreciază greșit că s-a vindecat de un episod gripal sau digestiv anterior (simptomatologia perioadei prodromale).

Alteori, însă, tulburările digestive și nervoase anterioare se mențin cu apariția icterului, sau chiar *se accentuează, anunțînd o formă severă*, care necesită imediat luarea în atenție a bolnavului și o terapeutică maximă. În unele cazuri, febra se menține și în această perioadă, mai rar din cauza bolii însăși, dar mai des din cauza unor infecții supraadăugate bacteriene (angiocolite, angine). De obicei, însă, *curba febrilă* din perioada prodromală scade brusc cu apariția icterului. În unele forme grave, cu necroză hepatică acută, *febra lipsește*, înregistrîndu-se chiar o *hipotermie* (hepatita severă, hepatita fulminantă).

*Icterul* este expresia unei bilirubinemii crescute (sindrom de retenție pigmentară), cu impregnarea tegumentului, a scleroticii, a mucoasei și a țesuturilor cu pigmenți biliari.

Intensitatea icterului este variabilă, de la subicter (clinic sesizabil între 1 și 3 mg%) la icter franc și icter intens (5—20 mg%).

Cazurile cu *icter intens* corespund de obicei unei hepatite mai severe sau anunță o hepatită prelungită, cu colestază. Totuși, icterul nu reprezintă un indicator întotdeauna fidel al gradului de severitate a hepatitei. Există hepatite cu *icter discret*, care evoluează spre cronicizare și astfel de cazuri nu sînt prea rare. Există apoi cazuri de hepatită severă, cu evoluție de la început fulgerătoare, letală, în care icterul este abia evident, pal, din cauza unei necroze hepatice masive și rapide.

Nuanțele icterului variază, în legătură cu gradul de impregnare cu pigmenți a tegumentului (în funcție de nivelul de bilirubinemie) și cu durata icterului. Astfel, icterul poate fi de nuanță *gălbuie* deschisă (în forme ușoare) sau de nuanță *galbenă intensă, rubinie* (în formele pronunțate) ori să ia o nuanță *galbenă-verzuie* și *bronzată-pămîntie*, în formele cu icter prelungit.

Concomitent cu icterul tegumentului și al mucoaselor, urina prezintă o culoare închisă, luînd un aspect de „bere brună" sau „acaju". Scaunele se decolorează și continu-

tul lor în pigmenți scade, căpătînd un aspect galben deschis — ca lutul ori cenușiu; mai rar scaunele sînt albe. Aspectul de icter complet, cu absența stercobilinei din materiile fecale nu durează însă mult: aproximativ 10—14 zile.

Tubajul duodenal, efectuat în această perioadă, redă o bilă în cantitate redusă, decolorată, gălbuie (hipocolică).

Icterul are o perioadă de intensificare, în primele 7—10 zile de boală, după care rămîne staționar un număr variabil de zile, iar apoi începe să diminue, în perioada de declin a bolii. În medie, durata icterului este de 4 săptămîni (27,3 zile în statistica lui *Köppich)* (6). În formele cu icter intens și prelungit, decolorarea tegumentului și a mucoaselor întîrzie față de ritmul de normalizare a bilirubinemiei și de refacere a funcțiilor hepatice. În formele ușoare de hepatită, icterul poate dura numai 10—15 zile, dar în formele colestatice se prelungește peste 30 de zile. Icterul se poate intensifica, în cazul unei recrudescențe a procesului hepatic, sau — mai rar — în cazul unei angiocolite concomitente.

*F i c a t u l* este mărit (cu aproximativ 2—3 laturi de deget sub rebordul costal), fiind mărit atît în sens vertical, cît și anteroposterior (bombează), în mod uniform și regulat. Se remarcă totuși că lobul stîng persistă mai mult timp mărit și sensibil. Hepatomegalia se însoțește de dureri, mai ales la presiune și în ortostatism. În cazurile ușoare, mărirea ficatului este discretă (ficatul nu depășește rebordul costal), în timp ce în formele pronunțate și prelungite hepatomegalia este importantă și mai persistentă. Copiii și adolescenții reacționează cu o hepatomegalie mai accentuată, în comparație cu adulții și vîrstnicii. Hepatomegalia constituie un semn prețios pentru urmărirea evoluției bolii, deoarece o scădere treptată, concomitent cu declinul celorlalte simptome, anunță o evoluție favorabilă, în timp ce o scădere bruscă a dimensiunilor ficatului, însoțită de tulburări digestive și neuropsihice anunță o agravare, cu iminența dramei de atrofie galbenă acută.

Alterarea funcțiilor hepatice se traduce prin tulburări biochimice importante (vezi mai departe).

*C ă i l e  b i l i a r e* sînt afectate în cursul hepatitei, în sensul unei *hipotonii* a veziculei biliare, cu tulburarea funcției acesteia de rezervor și de concentrație a bilei, care se scurge în cantitate redusă și deschisă la culoare *(hipocolie)*. Distoniile veziculei biliare și spasmul sfincterului Oddi al cărui rol patogenic a fost evidențiat de *Nanu-Muscel* și de *Pavel*, contribuie la prelungirea icterului sau la intensificări ale acestuia și la favorizarea infecțiilor căilor biliare.

*A p a r a t u l  d i g e s t i v,* în cursul hepatitei, este afectat în mod constant, dar variabil ca intensitate. Examenele endoscopice și testele funcționale au pus în evidență modificări anatomice și funcționale ale stomacului și ale duodenului, sub forma unei *gastrite* și *duodenite*, cu mucoasă îngroșată și inflamată și tulburări de tonicitate, de tranzit și de secreții.

*Splina* este moderat mărită (40—50% din cazuri) (19), mai net la copii și tineri, la care este și palpabilă.

*Pancreasul*, atît cel exocrin, cît și cel endocrin, este afectat în cursul hepatitei virale sub forma unei *pancreatite edematoase catarale*, ușoară și subacută, și de obicei pasageră. Afectarea pancreasului *exocrin* a fost demonstrată de mai mulți autori, iar în țara noastră de *Pavel* și *Rădvan* și mai recent de *Alla Viță* (20) de *Negomireanu* (21). Se

constată o scădere a secreției de enzime (tripsină, lipază), insuficiența lipazică fiind prezentă în peste 60% din cazuri. Insuficiența secretorie se normalizează în convalescență.

Afectarea pancreasului *endocrin* se pune în evidență prin hiperglicemia inițială și mai ales prin curbele de aspect diabetic, care se întîlnesc în prima perioadă a bolii în 2/3 din cazuri (21). Folosindu-se probe mai sensibile, s-au demonstrat defecțiuni în secreția de insulină în peste 50% din cazurile de hepatită. *Negomireanu* și *Madar* au constatat o scădere a insulinemiei de bază la 29% din bolnavii de hepatită și un răspuns slab la stimularea glucidică la 40% din bolnavi (22). Un eventual rol „diabetogen" al hepatitei virale nu este dovedit și nici admis de toți autorii. Este posibil ca hepatita să reveleze numai o stare prediabetică sau un diabet latent (ereditar ori dobîndit).

*Aparatul cardiovascular* prezintă unele modificări în cursul hepatitei, cu o frecvență apreciată variabil, după autori. Un studiu comprehensiv asupra acestei probleme a fost făcut de *Dimitriu* (23). *Bradicardia* este de regulă (75%), în perioada icterică. O accentuare a ritmului cardiac survine numai în caz de agravare a bolii (atrofie acută) sau în cazul unor complicații bacteriene. *Tensiunea arterială* scade în cursul perioadei icterice. Astfel, la hipertensivi se constată, de obicei, o scădere de la 200—220 mgHg, la 140—100 mmHg. O afectare moderată a *miocardului* este prezentă în 40% din cazuri (inclusiv formele medii), fiind mai accentuată în formele severe. Examenele electrocardiografice arată în aceste cazuri diverse modificări: subdenivelări ale segmentului *ST*, aplatizarea sau chiar denivelarea undei *T*, tulburări de conducere atrioventriculară, modificarea undei *P* și alungirea sistolei electrice (23, 24). Aceste modificări apar în procente variabile (15—80%, după autori), probabil și în funcție de proporția formelor severe, incluse în cercetările respective. Etiopatogenia acestor afectări miocardice în cursul hepatitei — care sînt de altfel pasagere — se discută: după unii autori ar fi de natură virală, după alții ar fi expresia tulburărilor metabolice din cursul bolii.

Bonavii prezintă și tuburări neurovegetative, cu o labilitate mare circulatorie, acuzînd amețeli în ortostatism și uneori chiar lipotimii.

Aceste disfuncții cardiocirculatorii din cursul hepatitei virale, deși moderate și trecătoare în formele comune, justifică și mai mult repausul la pat, atît de necesar în această boală.

*Rinichiul* nu este afectat în mod evident (clinic), în forma comună a hepatitei virale. Se constată numai o albuminurie discretă și un sediment cu hematii, leucocite și cilindri — exprimînd o ușoară inflamație de tip interstițial — dar fără nici un deficit funcțional, glomerular sau tubular. În formele severe de hepatită, apar leziuni renale evidente, în care sînt implicate, pe lîngă acțiunea directă a virusului, și tulburări de irigație renală, consecutive afectării cardiovasculare, și tulburări umorale, din cadrul hepatitei severe cu icter intens.

*Sistemul neuropsihic* este afectat în mod variabil, și de obicei sub forma unor modificări psihice comune: astenie, apatie, stare depresivă sau irascibilitate. Accentuarea acestor simptome însă, cu apariția de somnolență, ori cu agitație motorie și bizarerii psihice sînt simptome sensibile de agravare a hepatitei, cu comă iminentă. Aceste tulburări merg paralel cu modificările electroencefalografice, rea-

lizate la maximum în encefalopatia hepatică (25).

*Modificările* *morfologice sanguine*, studiate de *Alperin* (26) și de *Ivan* și colab. (27), arată menținerea unui număr normal sau ușor crescut de eritrocite (ca și în perioada preicterică) și o macrocitemie. Leucograma arată aproape constant o *leucopenie*, ca și în alte boli virale. Se pare că există o depresie a măduvei osoase în hepatita virală, cu normalizare în convalescență, așa cum au arătat *Messner* și colab. (28), cu ajutorul testului de mobilizare a neutrocitelor (test pozitiv la 50% din pacienți). În formula leucocitară, se constată limfocitoză (40—45%) și monocitoză (10—15%), apariția de plasmocite (2—3%) și ușoară eozinofilie. O parte din limfocite au un caracter atipic („virocite"): vacuole citoplasmice, bazofilie intensă, nucleoli și granulații azurofile în citoplasmă, aspect considerat de unii ca util pentru diagnosticul hepatitei virale. În *măduva osoasă*, se constată o deviere la stînga a granulocitelor, o ușoară creștere a plasmocitelor și o creștere a eritropoiezei.

*Alte modificări în sînge*. *Viteza de sedimentare a hematiilor* este normală sau chiar încetinită (2—5 mm/oră). În prima parte a bolii, se constată o tendință la hemoconcentrație, cu creșterea valorii la hematocrit și a vîscozității sanguine și o retenție apoasă în țesuturi.

Hepatita virală comună prezintă *teste de coagulare* normale, în timp ce scăderea concentrației în protrombină anunță o accentuare a insuficienței hepatice, iar la valori sub 50% semnalează o hepatită severă, cu potențial de a trece în coma hepatică. În același sens, pledează un răspuns slab al timpului de protrombină după administrarea de vitamina K, precum și apariția de hemoragii diverse (epistaxis, erupții hemoragice).

*Modificări biochimice*: *Bilirubinemia* este crescută, ajungînd în cazuri severe, intens icterice, la 20—30 mg%.

În sînge, cresc valorile unor *enzime*, rezultate din leziunea masivă a celulelor hepatice: *transaminaza glutamicpiruvică* (între 1 000 și 3 000 U.K.) și *glutamicoxalacetică*; *aldolaza* și *fosfohexozoisomeraza*.

*Fosfataza alcalină* rămîne normală (cu excepția formelor colestatice).

*Sideremia* (normal 70—120 mcg%) crește la 150—500 mcg%, avînd aceeași semnificație de citoliză.

*Colesterolemia* scade, ca și raportul colesterol-esterificat/colesterol total.

Se mai constată o tendință la hiperglicemie și la creșterea acetonemiei, după *Kelemen* și colab., ca rezultat al tulburării metabolismului hidrocarbonaților.

*Aminoacidemia* crește paralel cu gravitatea bolii, iar în urină se elimină numeroși aminoacizi.

*Modificări în compoziția proteinelor plasmatice*. Se remarcă o tendință la scăderea albuminei și la creșterea la început a beta- și a alfaglobulinelor, iar apoi a gammaglobulinelor. Dozarea imunoglobulinelor arată anumite aspecte caracteristice pentru hepatita A, spre deosebire de hepatita B. Astfel, în hepatita virală A, se constată o *creștere importantă a IgM* (200—700 U./ml), în contrast cu niveluri normale sau ușor crescute ale IgM în hepatita virală de tip B. Modificările de IgA și IgG sînt mici și asemănătoare în cele două tipuri de hepatită. Aceste aspecte au fost constatate de o serie de autori, precum și în cercetările noastre (29) (vezi subcap. „Caractere distinctive între hepatita A și hepatita B"). Aceste modificări trebuie corelate cu pozi-





tivarea variatelor teste de disproteinemie.

În *perioada icterică*, după 2—3 săptămîni de evoluţie, apare o tendinţă de scădere a simptomelor bolii : aşa-zisul „viraj" spre vindecare sau panta de declin a bolii. Icterul cedează treptat, hepatomegalia se retrage, apetitul revine, iar simptomele de astenie dispar. Declinul bolii se anunţă şi printr-o *poliurie*, cu urini deschise la culoare, iar scaunul îşi reia aspectul normal. Această pantă de declin a bolii durează 7—14 zile, făcînd trecerea spre convalescenţă.

### PERIOADA DE CONVALESCENŢĂ

În această perioadă se constată : dispariţia icterului (bilirubinemie sub 1 mg%), dispariţia pigmenţilor biliari din urină, revenirea ficatului la dimensiuni normale, normalizarea scaunului şi recîştigarea treptată a puterii fizice fără senzaţia de astenie. Testele hepatice se apropie de normal sau devin complet normale.

Cu toate acestea, intrarea în convalescenţă nu corespunde cu o vindecare completă, ci delimitează numai perioada de dispariţie a simptomelor clinice, în timp ce procesul de hepatită nu este complet rezolvat. Vindecarea histologică mai necesită cîteva luni (4—6 luni) de la începutul bolii, aşa cum au dovedit controale repetate prin teste funcţionale hepatice şi biopsii hepatice (vezi cap. 26, „Supravegherea vindecării hepatitei virale").

Pentru aceste motive, convalescenţa clinică şi perioada ulterioară — timp de 6—12 luni de la debutul bolii — trebuie să constituie o perioadă de supraveghere atentă a foştilor bolnavi (dispensarizare). Din datele pe care le prezentăm mai departe, rezultă că vindecarea în hepatita A se obţine într-o proporţie mult mai mare de cazuri decît în hepatita B.

*Evoluţia ulterioară.* După experienţa noastră (30), ca şi a altor autori (31), *bolnavii cu hepatita virală A nu dezvoltă hepatită cronică agresivă sau ciroză*, iar exitusul constituie o eventualitate excepţională. Vindecarea constituie astfel regula în hepatita virală A, şi numai o proporţie redusă dintre bolnavi fac forme prelungite, curabile în aproximativ 1 an.

## HEPATITA VIRALĂ DE TIP B

### PONDERE ŞI ASPECTE GENERALE

Hepatita virală de tip B, considerată ca „hepatita sporadică a adultului" (32), s-a extins an de an, în toate ţările, ajungînd să formeze 30—40% din morbiditatea prin hepatită la vîrsta adultă. În statistica clinicii noastre pe 1973, din bolnavii în vîrstă între 15 şi 80 de ani, *38,1% au aparţinut hepatitei virale de tip B* (30). Alţi autori au constatat proporţii apropiate, între 29 şi 35%. La copii, hepatita de tip B este mai puţin răspîndită, formînd numai 5—13% din morbiditatea prin hepatită (33). În statistici cuprinzînd morbiditatea totală prin hepatită virală (toate vîrstele), hepatita B realizează proporţii între 24,2—25,5% din numărul total (34, 35).

Tendinţa morbidităţii prin hepatită virală B este în creştere. Astfel, în S.U.A. s-a constatat o creştere de 6 ori a frecvenţei hepatitei B între anii 1966 şi 1971, iar de atunci morbiditatea s-a dublat. La toxicomani, *Sutnick* şi colab. (36) au constatat o proporţie de 69,8% de hepatită de tip B din cazurile de hepatită virală. Răspîndirea virusului B rezultă şi din frecvenţa purtătorilor sănătoşi de antigen $HB_s$,




care în unele țări cuprinde 5—20% din populație.

O altă consecință a prevalenței crescînde actuale a hepatitei virale B a constat în creșterea substanțială, începînd din 1971, a *anticorpilor anti-HB$_s$ în loturile de gammaglobulină convențională,* preparată din plasma de la donatori voluntari. Astfel de loturi de gammaglobulină, cu titru înalt de anticorpi anti-HB$_s$ pot fi eficiente în profilaxia hepatitei B (37).

Din punct de vedere clinic, hepatita de tip B, deși aparent asemănătoare hepatitei A, se diferențiază printr-un spectru clinic mult mai complicat, cuprinzînd numeroase variante evolutive cu aspecte severe și cu un potențial de cronicizare important. În contrast cu virusul A, care produce o viremie scurtă, în cadrul unei boli „ciclice“ cu mers normal spre vindecare, virusul B afectează în mod diferit sistemul imun al organismului. El determină o infecție cu perturbări imunologice importante, prin care se încadrează în *infecțiile virale persistente,* cuprinzînd aspecte de hepatită cronică de tip B (cu multiple variante), variate manifestări extrahepatice și infecții subclinice, dintre care unele conduc la starea de purtător cronic de virus.

Infecția cu virusul B trebuie deci concepută ca o infecție virală extrem de polimorfă, în care hepatita virală B, urmată de vindecare, constituie numai 75—85% din posibilitățile evolutive, restul fiind constituit de variate infecții cronice.

## PERIOADA DE INCUBAȚIE

Hepatita virală de tip B se caracterizează printr-o incubație lungă de 50—180 de zile (vezi și fig. 42). În hepatita experimentală cu tulpina MS-2 (virus B), obținută de *Krugman* și colab. (4, 5), perioada de incubație a variat între 49 și 125 de zile.

Virusul B este prezent în sînge în perioada de incubație cu cîteva săptămîni înainte de debutul bolii. El poate fi pus în evidență în sînge — după 4—8 săptămîni de la momentul infectant — prin *detectarea antigenului HB$_s$,* căutat sistematic sau decelat întîmplător. Un astfel de caz, cu antigen HB$_s$ decelat în incubație, a fost surprins de noi și redat schematic (fig. 44).

Prezența virusului în perioada de incubație este semnalată și prin detectarea în ser a ADN-polimerazei specifice, care indică o multiplicare activă a virusului. Curînd către sfîrșitul incubației, *nivelul transaminazelor crește,* exprimînd leziunea hepatică.

Toate aceste date arată că perioada de incubație a hepatitei virale B, constituie mai ales în ultimele săptămîni o perioadă activă a bolii, în care *sîngele este infecțios* (viremie), *iar leziunea hepatică este prezentă.*

## PERIOADA PRODROMALĂ (PREICTERICĂ)

Hepatita virală B începe mult mai insidios, mai ales față de debutul mult mai net și mai sesizabil al hepatitei A. Perioada de prodrome se instalează lent, pe nesimțite, întinzîndu-se pînă la apariția icterului, mai multe zile, adesea 2—3 săptămîni. În acest timp, se instalează o senzație de inconfort digestiv — îndeosebi greață și anorexie — însoțit de astenie și indispoziție generală. Creșterea de temperatură este minimă, fără frisoane și neînregistrată de bolnav. O senzație de greutate dureroasă este resimțită în epigastru.

Frecvent, în 25—30% din cazuri, chiar în 55% (38) sau în 68% după alții (39), apar *manifestări alergice de tip boala serului:* artralgii, cu

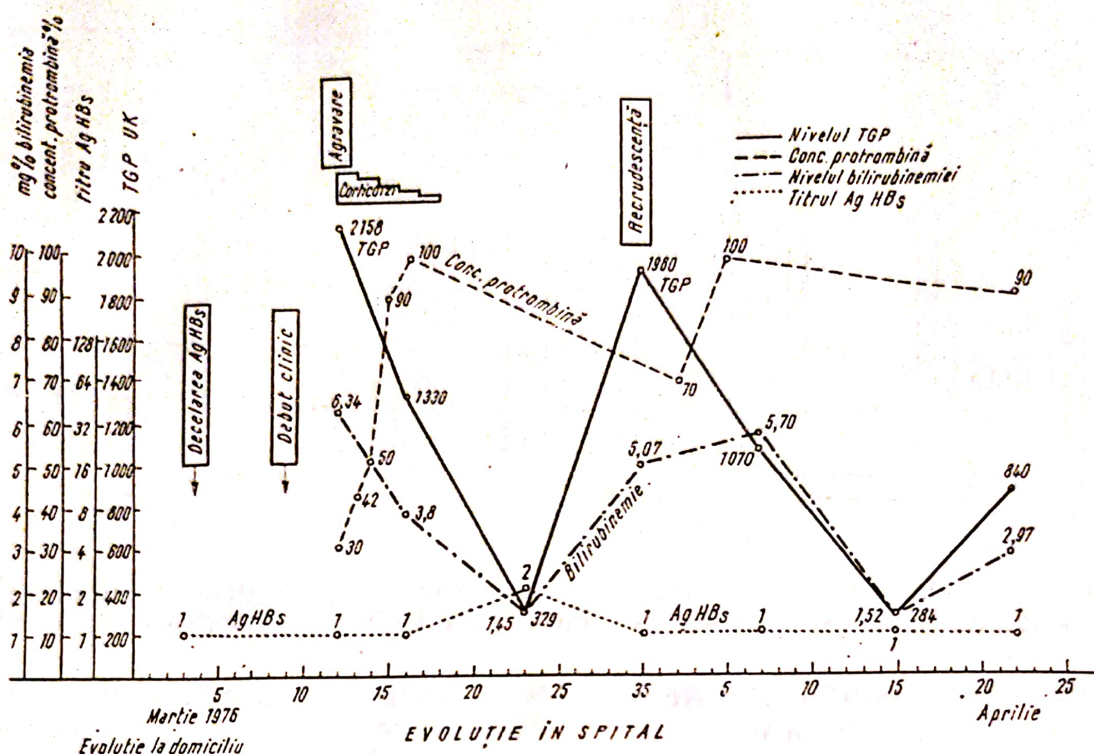



*Fig. 44.* — Schema debutului și evoluției unei hepatite virale acute de tip B formă severă, în care $AgHB_s$ a fost pus în evidență cu 6 zile înainte de debutul clinic al bolii (Obs. bolnavului P. C. în Clinica I de boli infecțioase, București).

caracter fix, mai ales nocturne și de repaus, însoțite de urticarie, purpură, astenie difuză și edem Quincke. Aceste simptome înșelătoare pot îndrepta diagnosticul pe calea greșită a unui reumatism (fig. 45). După experiența noastră, debutul „*artritogenic*" este caracteristic pentru hepatita virală B și mai puțin pentru hepatita A. S-a constatat că anumite complexe circulante, alcătuite din antigen $HB_s$ + anticorpi și încorporînd și complementul, sînt depozitate în sinoviale și în capilarele pielii, fiind responsabile de simptomele reumatice și cutanate (38, 40). S-a constatat scăderea complementului seric ($C^1$ H50), iar în unele cazuri antigenul $HB_s$ a fost detectat în lichidul sinovial (41). Simptomele articulare și cutanate pot dura uneori 2—3 săptămîni și numai apariția icterului clarifică diagnosticul.

## PERIOADA DE STARE (ICTERICĂ)

Această perioadă este anunțată de închiderea la culoare a urinilor, după care se instalează, lent, *icterul tegumentar și al mucoaselor*. În continuare, perioada de instalare și de intensificare a icterului urmează același ritm lent, timp de 2—3 săptămîni. Cu apariția icterului, artralgiile și simptomele infecțioase generale dispar, bolnavul încercînd o senzație evidentă de ameliorare.

Perioada icterică cuprinde o simptomatologie asemănătoare aceleia descrisă în hepatita de tip A. Se observă însă că perioada icterică a hepatitei de tip B, prezintă — în majoritatea cazurilor — o durată mult mai lungă, icterul avînd adesea un caracter colestatic. Ca urmare, *formele prelungite* se constată în hepatita B *de 3—5 ori mai frecvent*, în comparație cu hepatita A (34, 42), iar durata medie de

Fig. 45. — *Debut atipic reumatoid de hepatită virală B* (tratată inițial în alt spital ca reumatism). Observație din Clinica I de boli infecțioase, București.

spitalizare a hepatitei B este sensibil mai lungă decît aceea a hepatitei A : 31,5 zile față de 20,5 zile, după unii autori (35). Există și forme medii și scurte, cu terminarea perioadei icterice în 2—4 săptămîni, urmate de vindecare. Declinul bolii se anunță prin : dispariția antigenului $HB_s$ din sînge, revenirea la normal a enzimelor serice (TGP și TGO), deși normalizarea acestora poate fi uneori destul de lentă.

*Imunologic* (fig. 46) în hepatita B cu evoluție spre vindecare, odată cu dispariția $HB_s$, apar anticorpi specifici, *anti-$HB_s$*, decelabili în aproape 80% din cazuri, cînd se folosesc teste sensibile (43). Acești anticorpi, care apar la sfîrșitul perioadei acute sau în convalescență, reprezintă un martor al vindecării și al instalării imunității specifice față de virusul B (44).

*Evoluția hepatitei B* (fig. 47, 48) se caracterizează printr-o mai mare gravitate, în comparație cu hepatita A, atît prin *letalitate*, cît și ca *durată* și potențial de *cronicizare*. Vindecarea survine în 80—85% din cazuri. Restul cazurilor se încadrează în următoarele *variante evolutive* cu prognostic întunecat :

— *forma fulminantă* (vezi cap. *14*), avînd ca substrat o necroză hepatică masivă și rapidă, care survine în primele 2 săptămîni de boală, anunțată prin modificări psihice (apatie, stare confuzională, agitație agresivă), tremurături intenționale ale degetelor (asterixis), foetor hepaticus, scăderea matității hepatice, prăbușirea testelor de coagulare (concentrația în protrombină sub 20%), modificări ale electroencefalogramei. Supraviețuirea se obține numai în 20—25% din cazuri ;

— *forma subacută*, avînd ca substrat o necroză intensă, progresivă, care evoluează spre exitus în 2—3 luni ;

— *forma persistentă*, cu tablou de hepatită acută și vindecare în 1—2 ani ;

— trecerea în *hepatită cronică* (persistentă sau agresivă) și *ciroză hepatică*, cu potențial de transformare în *hepatom* (vezi cap. *16*). Infecții cronice ușoare, demonstrabile prin modificări histologice prin puncția-biopsie hepatică, sînt frecvente,

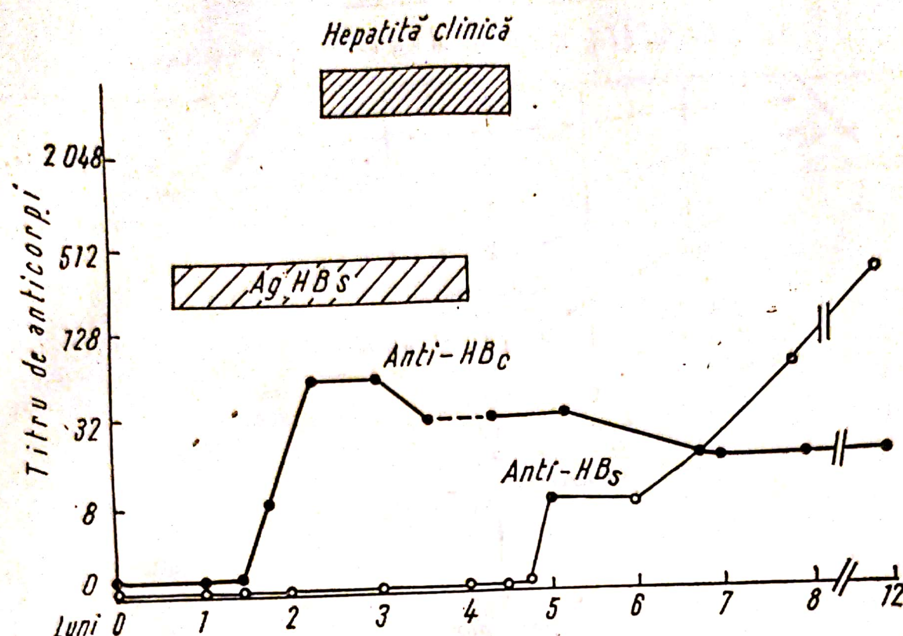



**Fig. 46. — *Schema evoluției serologice* (imunologice) *în hepatita virală de tip B.***

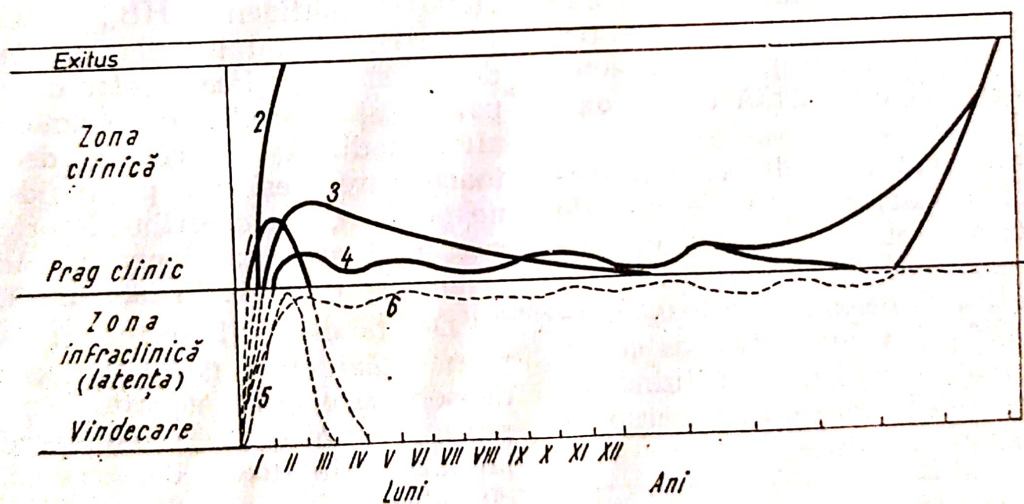



**Fig. 47. — *Modalități evolutive ale hepatitei virale* (modificat după Bloomfield).**

1 — hepatită acută cu evoluție normală ; 2 — hepatită acută cu evoluție rapid letală ; 3 — hepatită acută persistentă (aprox. 1 an) ; 4 — hepatită acută prelungită cu evoluție ondulantă, cu mers spre ciroză sau spre exitus sau spre hepatită cronică persistentă ; 5 — hepatită anicterică subclinică, cu evoluție spre vindecare ; 6 — hepatită cu evoluție cronică latentă progresivă spre ciroză și exitus.

reprezentînd *purtătorii asimptomatici de virus* ($HB_s$ Ag). Se apreciază că, în această situație, *se află milioane de persoane pe glob.*

## PERIOADA DE CONVALESCENȚĂ

Hepatita virală de tip B se caracterizează printr-o retrocedare

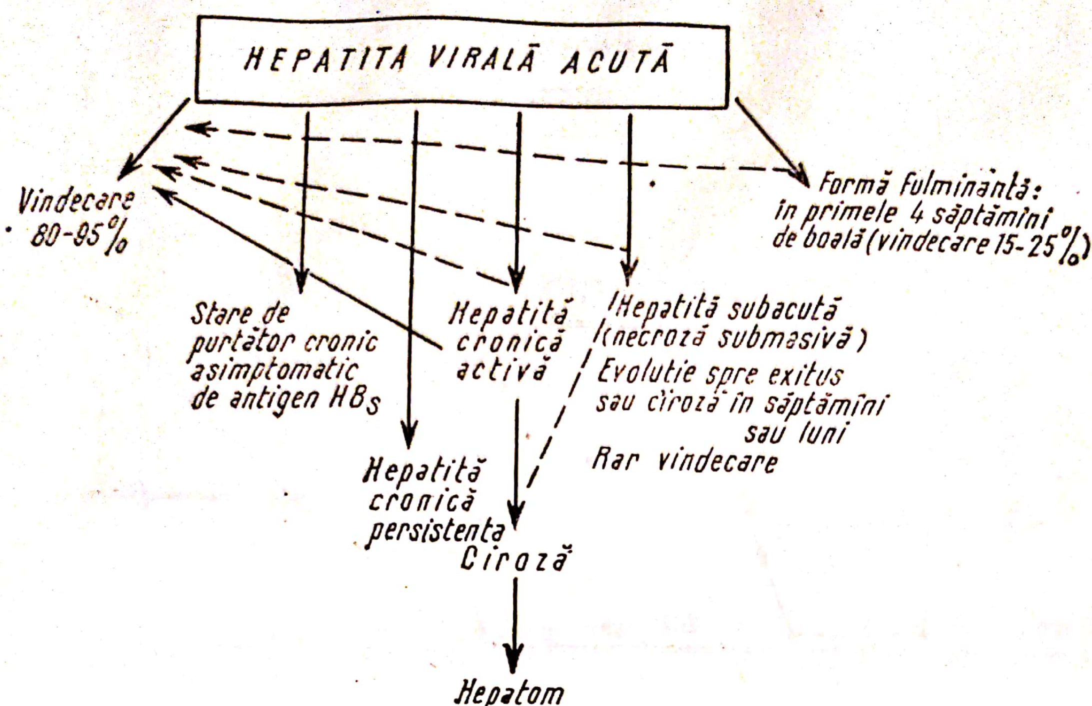



*Fig. 48. — Posibilități evolutive ale hepatitei virale acute de tip B.*

lentă, chiar în cazurile urmate de vindecare, și prin numeroase forme evolutive cu trecere în cronicitate, în 10—15% din cazuri. Această situație impune un program de supraveghere a foștilor bolnavi de hepatită B (dispensarizare), cu caracter obligatoriu, și cu durată de aproximativ 2 ani.

De observat că toate cazurile trebuie dispensarizate, indiferent de forma clinică cu care au fost etichetate în faza acută. Forma anicterică de hepatită B prezintă aceleași particularități grave evolutive, ca și cea icterică (45), icterul neconstituind un indicator fidel nici pentru perspectiva evoluției hepatitei virale.

## CARACTERE DISTINCTIVE ÎNTRE HEPATITA A ȘI HEPATITA B

Diferențierea celor două tipuri, A și B de hepatită virală, prezintă o mare importanță practică, ținînd seama de deosebirile esențiale în evoluția și prognosticul imediat și îndepărtat al celor două tipuri de hepatită, și de atitudinile diferențiate de control pe care le incubă (29, 35, 40).

Testele specifice de laborator pentru diagnosticul hepatitei A și B, de care dispunem astăzi, și îndeosebi cele de uz practic pentru identificarea hepatitei B (antigenul $HB_s$, anticorpi anti-$HB_s$ Ag) au permis, pe lîngă o delimitare specifică a celor două hepatite, și posibilitatea recunoașterii altor modificări și criterii deosebitoare, care, deși mai puțin fidele și nespecifice, pot contribui la orientarea în practică a diagnozei. Aceste criterii sînt redate în tabelul VII.

Din tabelul VII rezultă că dispunem astăzi de o gamă de criterii deosebitoare între hepatita A și hepatita B, dintre care unele specifice, iar altele ajutătoare, dar care pot — cu o anumită aproximație — să orienteze diagnosticul spre tipul de hepatită.

*D e o s e b i r i   c l i n i c e.* În acest sens, dispunem de durata perioadei de incubație care — atunci cînd poate fi stabilită, ca în cazul hepatitelor posttransfuzionale, sau a unui episod infecțios comun, într-o epidemie — pot orienta diagnosticul spre hepatita A sau hepatita B. În

Tabelul VII

**Caractere distinctive între hepatita A și hepatita B**

| | Hepatita virală de tip A | Hepatita virală de tip B |
|---|---|---|
| *Agent etiologic* | *Virusul A*<br>Tulpina MS-1<br>Tulpina CR-326 | *Virusul B*<br>Tulpina MS-2 |
| *Incidența sezonieră* | Toamna-iarna | Toate sezoanele |
| *Vîrsta preferențială* | Copii și adolescenți | Adulți și vîrstnici |
| *Istoric de infecție parenterală* | + | +++(80 %) |
| *Istoric de infecție orală* | +++ | + (20 %) |
| *Incubație* | 21 — 35 de zile<br>(14 — 42 de zile) | 50 — 180 de zile |
| *Debut* | Acut | Insidios |
| *Perioada prodromală* | Scurtă (5 — 7 zile) | Lungă (10 — 20 de zile) |
| *Febra* | Prezentă (des ridicată) | Subfebrilitate ori lipsește |
| *Artralgii și erupții cutanate* | ± | +++ |
| *Simptome digestive* | Pronunțate | Moderate |
| *Creșterea IgM* | Frecvent crescute<br>(200 — 700 U/ml) | Rar, creșteri ușoare |
| *Testul Mac Lagan* | +++ | Negativ la început,<br>apoi pozitiv |
| *Persistența testelor crescute de TGP și TGO* | 20 — 30 de zile | Durabil (30 — 200 zile) |
| *Evoluție* | Vindecarea survine aproape constant | Vindecare în 80 — 85%<br>Cronicizare și exitus în rest |
| *Letalitate* | 0,2—0,5% | 1 — 20 % |
| *Virusul prezent în:* | | |
| — salivă | Probabil | ++ |
| — sînge | Din jumătatea a 2-a a incubației și în stadiul acut | Mai multe săptămîni din incubație, în stadiul acut, și în 15 — 20 % ulterior |
| *Virus în scaun* | Da (+++) | Nu |
| *Antigen specific decelabil* | Particule de 27 nm în scaun (test neintrat în uz) | Antigen $HB_s$ (Au)<br>Antigen „e” |
| *Purtători cronici* | ? | 1 — 20 % |
| *Imunitate* | Omologă și constantă | Omologă (prezentă în 75 — 80 % din cazuri). |
| *Profilaxie specifică:* | | |
| Imunoglobuline standard | Eficace | Inconstant; nesigur |
| Imunoglobuline specifice | — | Protecție |
| Vaccin | — | În experimentare |

același scop, pot servi stabilirea unui istoric de infecție parenterală — care pledează mai mult pentru o hepatită virală de tip B — precum și incidența sezonieră, uniformă pentru toate sezoanele în hepatita B, dar sub formă de vîrf epidemic pentru hepatita A în sezonul de toamnă și început de iarnă (fig. 53).

Debutul insidios, cu o lungă perioadă prodromală, în care febra lipsește de obicei, iar durerile articulare și manifestările eruptive cutanate sînt prezente, pledează pentru hepatita de tip B, în timp ce hepatita de tip A are un debut mai evident, febril, uneori chiar zgomotos, iar perioada preicterică este mai

scurtă. Simptomele digestive sînt mai pronunțate în hepatita A, dar — ca și alte simptome — cedează mai repede. Icterul are o durată mai lungă în hepatita B, în care și forma colestatică este mai frecventă. În general, *întreaga evoluție a hepatitei B este de obicei mai severă decît a hepatitei A*, iar necroza hepatică acută, cu tabloul de hepatită fulminantă, se întîlnește în 2—5% din cazuri în hepatita B, în timp ce în hepatita A constituie o raritate (46).

*Deosebiri biochimice.* În hepatita de tip A, valorile bilirubinemiei și ale titrului transaminazelor (TGP, TGO) cresc mai rapid, pentru a scădea — de obicei — (80% din cazuri) în 25—30 de zile, cu variații de 20—50 de zile (normalizare mai rapidă). În hepatita de tip B, aceste modificări se instalează mai lent, treptat, și frecvent se observă un platou prelungit, de menținere a unui titru înalt al transaminazelor (47, 48). Valorile medii ale bilirubinei și ale TGP și TGO sînt mai ridicate în hepatita B decît în hepatita A. Niveluri ale bilirubinemiei de peste 20 mg% se constată mai des în hepatita B.

*Testul de turbiditate la timol se pozitivează din primele zile de boală ale hepatitei A, în timp ce în hepatita B rămîne de obicei negativ mai multe zile ori săptămîni.* Electroforeza serică este, de asemenea, mai precoce și mai mult modificată în hepatita A (creșterea globulinelor).

*Deosebiri imunologice.* Imunitatea specifică în hepatita virală A se instalează mai pregnant și mai rapid și durează tot restul vieții, în timp ce imunitatea după hepatita virală B este mai fragilă și inconstantă. Anticorpii anti-$HB_s$ apar după eliminarea antigenului $HB_s$ — ceea ce se întîmplă la 75—80% din bolnavii cu hepatită B. La ceilalți, nu apare imunitate ci — dimpotrivă — apar anticorpi față de antigenul central viral („core"), care constituie un test de multiplicare activă a virusului, ca și titrul ADN-polimerazei specifice, care are aceeași valoare indicativă. S-a observat că personalul care lucrează în centrele de sînge și de hemodializă, în contact cu sîngele, adesea infectat cu virusul B, cîștigă treptat o imunitate mai puternică, din cauza contactelor repetate cu cantități mici de antigen viral.

O deosebire imunologică interesantă constă în *comportarea imunoglobulinelor*, în cele două tipuri de hepatită. În hepatita de tip A, se constată o creștere importantă a IgM și o creștere a IgG, care pot fi corelate cu pozitivarea precoce a testului cu timol și a modificărilor electroforezei. În hepatita de tip B, nivelul IgM rămîne normal, sau crește ușor, nivelul IgA nu se modifică, iar nivelul IgG arată ușoare creșteri, mai ales în hepatita de tip A (fig. 49). Aceste diferențe, constatate de cîțiva autori (49, 50, 51, 52, 53, 54) și rezultate și din propriile noastre cercetări (29), pot servi la diferențierea celor două tipuri de hepatită și la elucidarea cazurilor de recidivă a hepatitei virale.

*Deosebiri evolutive.* Așa cum am arătat mai înainte, hepatita B are o evoluție mult mai severă decît hepatita A, certificată prin : durata mai lungă a bolii (spitalizare prelungită) și a refacerii în convalescență (concedii mai lungi) și mortalitate mai mare. Hepatita virală B se distinge, de asemenea, printr-un potențial important de cronicizare, așa cum am arătat în cercetările noastre, încă din 1960—1964, îndeosebi printr-un studiu care a vizat stabilirea de relații posibile între tipul etiologic de hepatită virală și sechelele hepatitei (65). Din comparația unui lot de 64 de bolnavi cu hepatită posttransfuzională, cu incubație lungă, și un lot de 70 de bolnavi cu he-

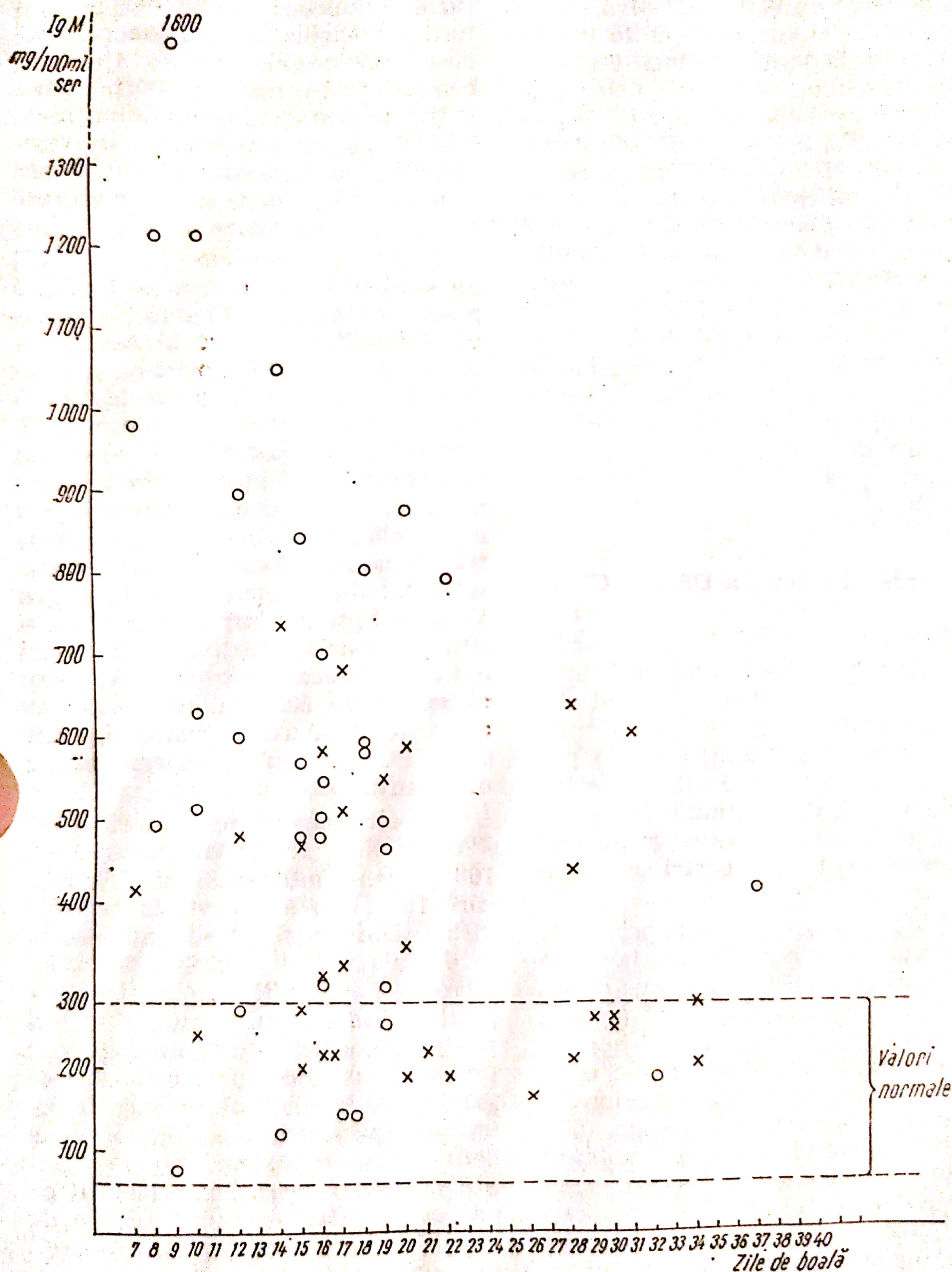



**Fig. 49.** — Aspecte distinctive în răspunsul prin *imunoglobulina M* în hepatita virală de tip A (cercuri) și cea de tip B (notată cu X) (după *M. Voiculescu, Lența Perederi* și *M. Chiotan*).

patită prin infecție digestivă, a rezultat că în lotul de hepatită B proporția de hepatite prelungite și cronice a fost de 3 ori mai mare față de lotul de hepatită A. Alte cercetări ulterioare, făcute de *M. Angelescu* (42) și de *Cepănaru* și colab. (35) au confirmat aceste constatări. În Italia, *Chiaramanti* și colab. (66) au constatat că hepatită cronică agresivă a apărut la 7% din foștii bolnavi cu hepatită B și numai la 0,6% din cei cu hepatită A.

La Cluj-Napoca, *D. Cîrstina* a constatat în lotul cercetat de hepatită virală tip B o proporție de cronicizare de 7,52%, iar în lotul de hepatită virală tip A — numai de 3% (109).

## HEPATITA VIRALĂ DE TIP „C"

În ultimii 2—3 ani, s-au strîns o serie de date, care întăresc presupuneri mai vechi și în primul rînd cercetările școlii românești de virusologie *(Nicolau* și *Cajal)* (55), cu privire la existența unui alt tip de hepatită virală, determinată de un virus deosebit, sau — ceea ce nu este exclus — și a altor tipuri de hepatită virală.

Prima presupunere, cu privire la existența unui nou tip de hepatită virală, pentru care s-a propus denumirea de hepatită de tip C (spre a o deosebi de hepatita A și hepatita B) a rezultat din cercetările etiologiei hepatitelor posttransfuzionale. Astfel, în 1974, *Prince* și colab. (56), studiind 51 de cazuri de hepatită posttransfuzională au constatat că 36 din acestea (76%) nu puteau fi atribuite virusului B, prin cele mai sensibile metode de detectare a antigenului $HB_s$ sau a anticorpilor specifici. De asemenea, aceste cazuri nu puteau fi atribuite nici virusului A, după lungimea incubației și alte caractere clinice și epidemiologice. Autorii au exclus și etiologia prin virusul citomegalic. Ei au ajuns la concluzia că o mare proporție a hepatitelor posttransfuzionale cu incubație lungă, nu pot fi atribuite virusului B, fiind necesară identificarea unui nou virus hepatitic, pentru care au propus denumirea de tip C.

În 1975, *Feinstone* și colab. (57) au studiat 22 de cazuri de hepatită posttransfuzională, în care au eliminat etiologia prin virusul A și virusul B, prin testele specifice respective, care au fost negative atît pentru virusul A, cît și pentru virusul B. Din cei 22 de pacienți, 9 au arătat răspunsuri serologice la virusul citomegalic, putînd deci fi considerați ca o posibilă hepatită citomegalică posttransfuzională. Pentru restul bolnavilor nu s-a găsit o altă etiologie. Virusul Epstein-Barr a ieșit din discuție, întrucît toți pacienții aveau anticorpi preexistenți față de acest virus. În această situație, autorii au ajuns la concluzia existenței unor alte virusuri hepatitice, care rămîn de identificat.

Un alt grup de cercetători, *Alter* și colab. (58), au urmărit *prospectiv*, 108 pacienți multitransfuzați, dintre care 12 (11%) au dezvoltat hepatită virală. Din acești 12 pacienți, numai la 4 s-a precizat etiologia virală cu virus B. La ceilalți 8 pacienți cu hepatită virală, s-au exclus — prin teste serologice — alte etiologii ca: virusul hepatitic A, virusul citomegalic și virusul Epstein-Barr. Pentru aceste cazuri, autorii au propus denumirea — provizorie — de hepatită „non-A, non-B", considerînd ca probabilă existența unui alt virus hepatitic (sau altor virusuri hepatitice).

Din studiul a 34 de pacienți adulți, care au suferit de două ori de hepatită virală, dintre care un episod datorat sigur virusului hepa-

titic B, *Mosley* (59) consideră că celălalt episod nu poate fi atribuit cu siguranță virusului A. Pentru astfel de cazuri, el propune denumirea de : *„hepatită virală de tip nespecificat“*, lăsînd astfel deschisă problema stabilirii etiologiei acestor cazuri sporadice de hepatită virală, cu teste negative pentru hepatita B și puțin probabile de tip A.

O cercetare interesantă de ordin etiologic în hepatita virală, pe alte cazuri decît hepatita posttransfuzională, au făcut *Villarejos* și colab. (60) în Costa-Rica. Autorii au investigat 103 bolnavi cu hepatită dintr-o zonă endemică din Costa-Rica, prin următoarele teste : pentru virusul hepatitic A, prin testul de imunoaderență ; pentru virusul hepatitic B, prin cercetarea antigenului și a anticorpilor, prin testele radioimun și hemaglutinarea pasivă inversă ; pentru virusul citomegalic, prin reacții de fixare a complementului. În 12 cazuri, a putut fi exclusă în mod sigur etiologia prin virusul A și virusul B, iar dintre acestea, în 11 cazuri a putut fi exclusă și etiologia prin virus citomegalic. Toți acești 11 pacienți nu au primit anterior transfuzii de sînge și prezentau evidența de transmitere directă, persoană-persoană, a hepatitei. Autorii au emis ipoteza existenței la acești bolnavi a unui al treilea tip de hepatită virală (hepatita de tip C ?).

La aceste date de etiologie și de epidemiologie, foarte semnificative, se adaugă și alte cercetări, care au pus în evidență agenți virali, responsabili de producerea unor hepatite virale. Astfel, trebuie amintit *parvovirusul*, de 23 nanometri, izolat de *Cossart* (61) din serul a 9 donatori de sînge sănătoși. Sîngele unuia din aceștia a determinat o hepatită posttransfuzională cu o incubație de 7 zile. Acest tip de virus seamănă cu particulele virale, identificate în scaunul unor pacienți cu gastroenterite de către *Paver* și colab. (62). O altă dată interesantă se referă la izolarea agentului „GB“, un virus hepatitic izolat de *Deinhardt* la marmoset (63) și care nu determină reacții serologice încrucișate cu virusul A (tulpinile MS-1 și CR-326). După *Deinhardt*, natura acestui virus hepatitic rămîne de stabilit, dar ar putea fi considerat agentul acelor hepatite posttransfuzionale denumite „non-A, non-B“ și pentru care *Prince* a propus termenul de hepatită virală „C“. Tulpina „GB“ a fost izolată de la un pacient, la care s-au exclus toate criteriile plauzibile pentru celelalte 2 hepatite.

S-au adunat astfel mai multe date, sugestive pentru a admite un al 3-lea tip de hepatită virală, pentru care s-a propus denumirea de *„hepatită virală de tip C“*. Noi cercetări vor aduce clarificările necesare. Recent (1976), un comitet de experți ai O.M.S., întruniți la Geneva, au căzut de acord pentru a admite această nouă variantă de hepatită virală (64).

## MANIFESTĂRI EXTRAHEPATICE ALE HEPATITEI VIRALE

*Sensu lato*, prin „manifestări extrahepatice“ ale hepatitei virale se înțeleg toate manifestările, lezionale sau funcționale, ale altor organe și țesuturi decît parenchimul hepatic, care apar în cursul hepatitei virale. Aceste manifestări nu constituie ceva nou, dacă ținem seama că încă din secolul trecut clinicianul rus *Botkin* a emis părerea că icterul cataral (forma sporadică a hepatitei epidemice) era de fapt „doar unul din simptomele unei boli infecțioase generale“, care atinge nu numai ficatul, dar și splina, rinichii și sistemul nervos. Tot *Botkin* a afirmat că atrofia galbenă a ficatului constituie gra-

dul cel mai înalt al leziunilor hepatice din icterul cataral (67). Grație progreselor virusologice recente, care au elucidat etiologia hepatitei virale, în ultimii ani s-a ajuns la o cunoaștere mai largă și a altor manifestări extrahepatice ale bolii, pe lîngă cele clasic cunoscute.

Manifestările extrahepatice din cursul hepatitei virale sînt determinate fie prin *acțiunea directă a virusului,* fie prin *mecanisme imunologice și imunopatologice,* care stau la baza patogeniei hepatitei virale, îndeosebi a hepatitei B. Dintre manifestările, care pot fi atribuite mai ales virusului hepatitic, sînt următoarele : manifestările digestive, miocardita și afectarea pancreasului. Manifestările imunopatologice și alergice sînt cele mai numeroase și anume : artrita (sindromul „reumatoid" al hepatitei virale), manifestările cutanate, glomerulonefrita, periarterita nodoasă, unele complicații neurologice etc. Unele din aceste manifestări mai frecvente pot fi considerate ca simptome ale hepatitei virale, altele — mai rare — vor fi descrise la complicații. Majoritatea acestor manifestări au fost remarcate și studiate în hepatita de tip B, unde par să fie mai frecvente.

Cunoașterea simptomatologiei extrahepatice a hepatitei virale este importantă nu numai teoretic (patogenic), dar mai ales practic, ținînd seama atît de dificultățile de diagnostic care le creează, cît și de orientarea corespunzătoare a terapiei.

În cele ce urmează, manifestările extrahepatice ale hepatitei virale vor fi prezentate în funcție de organele afectate.

## MANIFESTĂRI ALE TUBULUI DIGESTIV ȘI ALE GLANDELOR ANEXE

În c a v i t a t e a  b u c a l ă, pe lîngă colorația icterică a mucoasei, la un examen atent se evidențiază o *stomatită* congestivă, iar uneori *glosită* și *gingivită* sau inflamația ostiului canalului Stenon, cu hipersecreție salivară (68, 69). La aceste modificări, trebuie adăugate *prezența virusului B în salivă,* dovedită prin decelarea antigenului $HB_s$ la bolnavi, ca și la purtătorii asimptomatici de virus (70, 71), atestînd astfel *contagiozitatea pe această cale* a persoanelor respective.

Afectarea s t o m a c u l u i și a d u o d e n u l u i, sub forma unei *gastroduodenite* este admisă de unii autori, pe date clinice, funcționale și radiologice, dar contestată de alții, pe baza biopsiilor prin aspirația de mucoasă gastrică. Astfel, *Malnași* și colab. au constatat tulburări de dinamică gastrică, la examenul radiologic în $^2/_3$ din cazurile cercetate (72), iar *Fikry* și colab. (73) și *Kurzhukov* (74) au constatat o disfuncție secretorie prin scăderea secreției clorhidropeptice, după stimulare maximală cu histamină (reducerea numărului de celule secretorii sau insuficiența secretorie). Alți autori, însă, efectuînd biopsii prin aspirație gastrică au constatat numai rareori anormalități de ordin inflamator, sau nici o modificare (*Hanzeur F., Kreutz V.,* citați de *Chiotan)* (24).

Afectarea duodenului și a întregului intestin subțire, în cursul hepatitei virale, este admisă de majoritatea autorilor. Asupra suferinței duodenului, în cursul hepatitei virale, au stăruit *Hațieganu, Pavel, Fodor* (68), *Pîrvu* și colab. (75). *Malnași* și colab. (72), care au constatat — prin examene radiologice frecvente — tulburări de tonus și de kinetică ale duodenului și ale jejunului, pe care le atribuie unei inflamații în cadrul bolii. *Conrad* și colab. (76), *Fikry* și colab. (73) au adus probe histologice, prin biopsii de mucoasă intestinală, atestînd un proces de tip

inflamator: infiltrate limfocitare și leziuni ale vililor mucoasei. În contrast cu aceștia, *Kudzman* și colab. (77) au constatat pe baza pieselor bioptice, o mucoasă jejunală morfologic normală.

*Manifestări ale căilor biliare.* Participarea căilor biliare extrahepatice în cursul hepatitei este frecventă și a fost menționată la simptomatologia bolii din care fac parte. Pe lîngă *tulburări funcționale,* de tonus și de kinetică, atît de frecvente ale căilor biliare și ale veziculei biliare (hipotonie, hipocolie), menționate la descrierea bolii, pot să apară și *procese inflamatorii,* care afectează uneori întreg arborele biliar. S-au constatat astfel modificări ale colecistului în 50% din cazuri, prin inflamația mucoasei, îndeosebi a colului vezical și prezența în bilă de celule descuamate, flocoane de mucus, leucocite și uneori și de germeni microbieni (68).

Uneori, este interesat coledocul, sub forma unei *coledocite,* descrisă de *Fodor* (în 1945), de tip cataral sau scleros, care contribuie la producerea unor ictere prelungite. Uneori, se pot produce *papilite* sau *„oddite"*, conferind icterului un aspect obstructiv, alteori numai o hipertonie a sfincterului Oddi.

*Manifestări pancreatice.* Afectarea pancreasului — acest „sac de enzime" cum a mai fost denumit — este considerată ca o manifestare frecventă în cursul hepatitei virale, deși deseori este trecută cu vederea, din cauza poziției pancreasului de organ profund și dificil de explorat (funcție digestivă și endocrină).

Pancreasul este afectat în perioada acută a bolii atît pe plan exocrin, cît și endocrin, sub forma unei *pancreatite edematoase catarale,* de obicei discretă și trecătoare.

*Funcția exocrină* este afectată în 76% din cazuri, în special printr-o scădere a secreției de lipază (21) și mai puțin a tripsinei. Secreția amilazei, deși se apreciază că este alterată precoce și frecvent, este mai greu de apreciat, ținînd seama de existența a 3 feluri de amilaze, dintre care numai una este de origine pancreatică. Afectarea pancreasului exocrin este considerată ca un rezultat al agresiunii virale, prezentă în faza acută și dispărînd in convalescență (20, 21, 24).

*Funcția endocrină* este mai dificil de apreciat, în ceea ce privește afectarea ei în hepatita virală, prin studiul tulburărilor metabolismului glucidic, în care intervin, pe lîngă insulină, starea lezională a ficatului, precum și a unor hormoni controlați de acesta. Din acest motiv, hiperglicemia și curbele de aspect diabetic, care se constată în $^2/_3$ din cazurile de hepatită virală (68, 80) trebuie analizate pe acest fond fiziopatologic. Probe de afectare a pancreasului endocrin au adus *Laverdant* și colab. (78), care folosind testul Conn-Fajans, cu sensibilitate ridicată (hiperglicemie provocată sub doză de cortizon) au constatat un defect insulinic la 52—75% din bolnavii studiați. *Negomireanu* (22) cercetînd insulina plasmatică în cursul hepatitei virale constată o hipoinsulinemie de bază în 29% din cazuri și un răspuns slab la stimularea glucidică la 40% din bolnavi. Același autor constată însă o creștere mai accentuată a insulinei libere în detrimentul celei legate, ceea ce ar exprima o tulburare de utilizare a insulinei. Scăderea insulinemiei în cursul hepatitei este atribuită de *Hernandez* și colab. (79) unor deficiențe de factori intestinali sau hepatici, care stimulează secreția de insulină, după absorbția de glucoză, sau mai probabil, unei reactivități insuficiente a celulelor beta la stimularea cu glucoză. *Chiotan* (24), folosind metoda hiperglicemiei provocate cu dublă încărcare orală de glucoză (Staub-Trau-

gott), în perioada de stare a hepatitei virale, ajunge la concluzia că defectul este o falsă informare și insuficiența de insulină apare într-o măsură mult mai mică pentru a se ameliora în convalescență.

O serie de autori consideră că pancreatita din cursul hepatitei virale nu ar fi tranzitorie, ci s-ar traduce ulterior prin apariția de diabet, hepatita virală constituind astfel un risc diabetogen (81, 82, 83, 84). Cei mai mulți autori nu acordă însă hepatitei un rol diabetogen, interpretînd cazurile de diabet posthepatitic ca un efect de coincidență sau cel mult, de evidențiere a unui diabet latent, preexistent.

## AFECTĂRI PLEUROPULMONARE

În cadrul hepatitei virale necomplicate, s-au semnalat — rareori — afectări pleuropulmonare discrete, care trec neobservate. Astfel, examenul radiologic atent și sistematic a pus în evidență, în 5—10% din cazuri, imagini constînd din procese inflamatorii hilare și peribronhovasculare, ori mai extinse, de aspectul unor pneumonii interstițiale, clinic tăcute (85).

S-a constatat, de asemenea, apariția unor *revărsate pleurale*, în cantități mici (2—50 ml), în perioada inițială a bolii, care sînt considerate ca făcînd parte din *prodroamele de tip boala serului* (artralgii, erupții) ale hepatitei virale (86, 87). Lichidul este bogat în proteină (3—4 g%) și conține limfocite și hematii. Patogenic, se presupune că ar exprima manifestarea unui proces imunologic : „boala complexelor imune“, ca și artrita și erupțiile cutanate concomitente. Frecvența acestor revărsări pleurale variază după autori. Cercetate sistematic pe 156 de bolnavi cu hepatită virală, aceste revărsate pleurale au fost decelate în 70% din cazuri (88), în timp ce alți autori le-au constatat mult mai rar : 1/625 de cazuri (89).

## MANIFESTĂRI CARDIACE

În cursul hepatitei virale, pot să apară afectări pericardice și miocardice, atingînd maximum în hepatita virală mortală.

*Atingerile pericardice* sînt, ca și cele pleurale, rare, precoce și tranzitorii, exprimate uneori numai prin frecături pericardice, alteori prin mici revărsate, de aspect clar sau de tip hemoragic, în hepatitele severe și letale.

*Afectarea miocardului*, în general admisă, este privită ca frecvență în mod deosebit de autori, în funcție de efectuarea unor cercetări sistematice, ori numai de constatări întîmplătoare. Dintr-o analiză documentată a literaturii în această problemă, *Dimitriu* (23) subliniază divergențele dintre autori privind frecvența și severitatea afectărilor miocardului în hepatita virală. Aprecierile asupra frecvenței de atingere cardiacă variază de la 10 la 70%. Din studiu său sistematic pe 100 bolnavi, *Dimitriu* a ajuns la concluzia că în forma medie a hepatitei virale tulburările cardiocirculatorii sînt frecvente și se instalează precoce. Acestea au constat din :

— perturbări electrocardiografice discrete la 52% din bolnavi, sub formă de modificări ale undei *P* și tulburări de conducere atrioventriculare, iar spre convalescență perturbări de repolarizare (subdenivelări de *ST*, aplatizări și chiar negativări ale undei *T*) ;

— tulburări ale funcției contractile a miocardului, cu aspect de insuficiență cardiacă latentă ;

— alte tulburări (scăderea volumului sistolic, a debitului cardiac, hipotensiune arterială în 78% din cazuri).

Apariţia şi persistenţa acestor tulburări cardiocirculatorii, în forma comună de hepatită, justifică şi mai mult necesitatea repausului la pat al bolnavului pe toată durata hepatitei.

În *hepatita virală severă* şi *letală*, afectarea cardiocirculatorie este mult mai accentuată. Pe 30 de cazuri, care au avut o evoluţie letală, *Bell* (90) a constatat o hipotensiune persistentă, o dilataţie progresivă a cordului, edem pulmonar şi moarte subită. Electrocardiograma a arătat un voltaj redus, aritmie şi anomalii ale undei *T*. Anatomic, s-au constatat peteşii diseminate pe cord, infiltraţii şi degenerescenţă grăsoasă a miocardului, cu ventriculi dilataţi şi flaşti. În aceste cazuri, supravegherea bolnavilor, trebuie să se extindă permanent şi asupra cordului, ca într-un serviciu de monitorizare cardiacă.

*Patogenic*, aceste leziuni şi tulburări sînt atribuite în parte acţiunii virusului şi în parte unor mecanisme complexe (imuno-alergice, metabolice şi endocrine).

## MANIFESTĂRI HEMATOLOGICE

Modificările morfologice sanguine, periferice şi medulare au fost prezentate la simptomatologia perioadei de stare a hepatitei A.

Trebuie amintit aici că, în cursul hepatitei virale, se produce, în grade variate, o *depresie a măduvii hematopoietice*, cu o scădere a celularităţii generale şi a eritropoiezei, cu manifestări de leucopenie în sînge, aspecte care uneori se traduc prin *anemie aplastică* sau *panmieloftizie*, cu sfîrşit letal de obicei (91) (vezi cap *21*). Recent, s-a arătat că virusul hepatitic are capacitatea de a stimula mitozele leucocitelor şi în special ale limfocitelor, aspect important pentru imunologia cancerului (92).

## MANIFESTĂRI RENALE : GLOMERULONEFRITE CU VIRUS B

În hepatita virală comună, rinichiul prezintă suferinţe uşoare în faza acută, exprimate printr-un sindrom urinar cu hematii, leucocite şi uneori cilindri în sediment, iar histologic — aşa cum rezultă din examenele pieselor obţinute prin biopsie renală — o inflamaţie de tip interstiţial, discretă şi reversibilă.

Un aspect deosebit îl prezintă *rolul virusului hepatitei B în patogenia unora din glomerulonefritele membranoase cronice*, prin formarea şi depunerea de complexe imune, constituite din antigen $HB_s$ + anticorpi + complement (C3), în pereţii capilarelor glomerulare (suprafaţa subepitelială a membranei bazale). Este vorba de un proces imunologic, care conduce la reacţii inflamatorii şi alterări ale glomerulilor renali, în cadrul unei hepatite cronice de tip B cu antigenemie persistentă. Prima observaţie a fost făcută de *Combes* şi colab. în 1971 (93), prin evidenţierea prin puncţie biopsică renală, a unei glomerulonefrite membranoase, proliferative, cu prezenţă de antigen $HB_s$ + anticorpi + complement, depuse sub formă de complexe imune în capilarele glomerulare. Au urmat alte observaţii făcute de *Knieser* şi colab. (94), *Brzosko* şi colab. (95), *Lagrue* şi colab. (96), *Kohler* şi colab. (97). Toţi aceşti autori au subliniat importanţa potenţială a infecţiei cu virus hepatitic B în determinarea unora din glomerulonefritele membranoase cronice. Astfel, din 161 de cazuri de nefrite cu depozite imune, *Lagrue* şi colab. au constatat antigenul $HB_s$ în 6,8% din cazuri (96), iar *Brzosko* şi colab. în 56,2% din glomerulonefritele infantile (95). O revistă a problemei privind rolul antigenului $HB_s$ în patologia renală a fost făcută recent de *Belaşcu* (98).

## MANIFESTĂRI NEUROLOGICE ȘI ENDOCRINE

*Manifestările neurologice* — care sînt foarte rare — pot fi precoce sau tardive. Cele precoce pot fi atribuite acțiunii directe a virusului și se exprimă prin : meningism sau chiar meningită cu lichid clar, și uneori ca encefalite difuze cu modificări ale electroencefalogramei. Mai pot să apară, cu totul excepțional : mielite, nevrite de nervi cranieni, sindrom Ménière (18). Evoluția este de obicei favorabilă.

*Modificările neuropsihice*, care țin de encefalopatia hepatică, sînt discutate la cap. *23*.

*Manifestările neurologice tardive*, care pot fi considerate complicații, vor fi discutate la cap. *21*.

*Manifestări endocrine*. În afară de afectarea pancreasului endocrin, în cursul hepatitei virale se produc și alte dereglări endocrine. Astfel, mai mulți autori au demonstrat *scăderea capacității funcționale a glandei suprarenale,* direct proporțională cu gravitatea și evoluția prelungită a bolii (99, 100). În formele ușoare de boală, corticosuprarenala se comportă normal (101). *Gidaly* și colab. (102) au constatat o creștere a nivelului de tiroxină în sînge, din cauza unei insuficiente metabolizări de către ficatul lezat, ceea ce agravează, sub forma unui cerc vicios patogenic, suferința hepatică. Sînt cunoscute observațiile clinice, după care hipertiroidismul agravează evoluția hepatitei virale.

## MANIFESTĂRI CUTANATE

În cursul hepatitei virale, apar variate erupții cutanate (scarlatiniforme, urticariene ori purpurice) al căror mecanism patogenic se consideră a fi imunologic : depunere de complexe imune, alcătuite din antigen viral + anticorpi + complement, în vasele tegumentului. Aceste manifestări cutanate sînt încadrate în simptomele de tip „boala serului" din hepatita virală.

În cazurile de hepatită virală la copii, s-au observat și alte manifestări cutanate particulare. Astfel, *Elias, Russ* și *Ciurezu*, din secția de copii a Spitalului de boli infecțioase „Colentina", au descris un *facies particular*, constituit din : obraji congestionați, de culoare roșie închisă, cu buzele intens roșii carminate, iar în jurul cavității bucale o zonă palidă, amintind faciesul din scarlatină (103).

În 1955, *Gianotti* a descris la copii o entitate clinică constituită din : erupție eritematopapuloasă pe față și extremități, cu limfadenită, pe care a denumit-o *acrodermatita papuloasă infantilă* și însoțită de hepatită de tip B. Această manifestare cutanată a fost observată și de alți autori și recent, sub formă epidemică, într-o colectivitate de copii din Japonia, asociată cu antigen $HB_s$, subtipul *ayw* (104).

## VIRUSUL HEPATITEI VIRALE B ȘI POLIARTERITA NODOASĂ

Începînd din 1970, s-au strîns o serie de observații din care a rezultat că virusul B este implicat în etiopatogenia unor cazuri de *poliarterită nodoasă* (periarterită nodoasă). Astfel, în 1970, *Gocke* și colab. (105) cercetînd 11 pacienți cu poliarterită nodoasă, diagnosticată biopsic, au constatat că 4 din aceștia prezentau antigenul Au în sînge și o leziune hepatică ușoară. În 3 din aceste cazuri, autorii au pus în evidență, prin probe serologice și electronooptice, complexe imune circulante, compuse din antigen $HB_s$ și imunoglobuline. Prin studii cu imunofluorescență a țesuturilor unuia din pacienți, s-au pus în evidență depunerea de antigen viral $HB_s$, IgM și C-beta 1, în pereții vaselor sanguine. În același

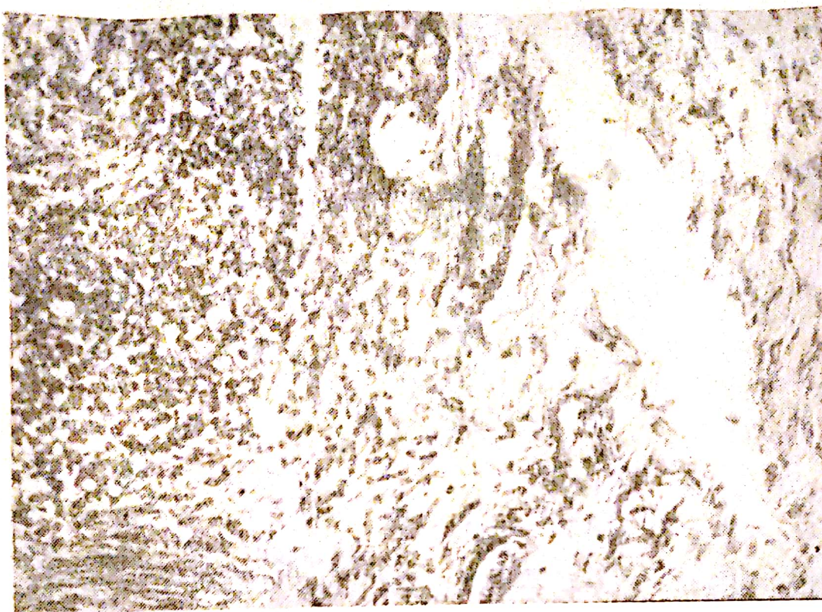


*Fig. 50.* — Tablou de *periarterită nodoasă* la un bolnav cu hepatită cronică și antigenemie $HB_s$ (caz observat de *M. Voiculescu, I. Zamfirescu, Șt. Dediu, Doina State,* în Clinica I de boli infecțioase — București).

an, *Trepo* și *Thivolet* (106) publică 3 cazuri similare de periarterită nodoasă. Ulterior, s-au publicat peste 40 de cazuri de poliarterită nodoasă, asociată cu infecția cu virusul hepatitic B. Un caz similar de periarterită nodoasă (probat biopsic) și asociat cu antigen $HB_s$ și hepatită cronică a fost observat de noi (108).

Tabloul clinic al acestor cazuri constă din: febră, poliartralgii, mialgii, erupții (urticariene sau de alt tip), hipertensiune arterială, hematurie, eozinofilie și nevrite periferice cu evoluție progresivă. Histologic, se constată o necroză fibrinoidă și inflamație perivasculară în pereții micilor vase și în arteriole (fig. 50). Antigenul $HB_s$ este prezent în sînge și în complexe antigen + anticorpi circulante ori depozitate pe vase. În același timp, se constată grade variate de leziune hepatică.

Se apreciază că 30—40% din cazurile de poliarterită nodoasă, sînt asociate cu prezența de antigen $HB_s$. Aceste cazuri de vascularită imunologică, indusă de un virus, pot fi considerate ca *un model de boală a complexelor imune* și invită la cercetarea și a altor virusuri (eventual și micoplasme), în etiopatogenia altor cazuri de poliarterită nodoasă.

★

Din prezentarea acestui inventar atît de bogat în manifestări extrahepatice ale infecției cu virus hepatitic (în special virusul hepatitic B) rezultă că hepatita virală este implicată într-o patologie mult mai vastă decît aceea care s-a crezut, din cauza acțiunii directe a virusului, ca și a mecanismelor imunologice pe care le declanșează.

## BIBLIOGRAFIE


1. **Szmuness W.** și colab. — Distribution of antibody to hepatitis A antigen in urban adult populations, New Engl. J. Med., 1976, **295**, 755.
2. **Wacker W.** și colab. — The Holy Cross hepatitis outbreak, Arch. intern. Med., 1972, 130, 357.

3. **Dienstag J.** și colab. — Mussel-assoc. Viral hepatitic type A: serologic confirmation, Lancet, 1976, I, 561.
4. **Krugman S.** și colab. — Infectious hepatitis, J. Amer. med. Ass., 1967, 200, 365.
5. **Krugman S.** și colab. — Infectious hepatitis. Studies of its natural history and prevention, J. Amer. med. Ass., 1958, 258, 407.
6. **Köppich Fr.** — Hepatita epidemică, Ed. de Stat, București, 1953.
7. **Georgescu A.** — Cercetare comparativă a perioadei preicterice în hepatita A și hepatita B, Lucrare de diplomă, I.M.F., București, 1975.
8. **Matei Anica** — Forme clinice atipice ale hepatitei virale, Lucrare de diplomă, I.M.F., București, 1975.
9. **Henkin R., Smith F.** — Hyposmia in acute viral hepatitis, Lancet, 1971, I, 823.
10. **Pecurariu O.** și colab. — Aspecte clinice ale hepatitei virotice, Viața med., 1955, 2, 60.
11. **Nevraeva O. G.** — Modificările sensibilității gustative în boala Botkin, Sovetsk. Med., 1959, 6, 67.
12. **Gavrilă I.** și colab. — Cîteva probleme de clinică a hepatitei epidemice, Viața med., 1956, 3, 45.
13. **Fernandez R., McCarthy D.** — The arthrites of viral hepatitis, Ann. intern. Med., 1971, 74, 207.
14. **Gueroult N.** și colab. — Les „arthrites" de l'hépatite virale, Ann. Méd., 1972, 6—7, 64.
15. **Török F., Keresztely J.** — Veränderungen des Liquor cerebrospinalis bei Virus hepatitiden, Orv. Hetil., 1957, 98, 910.
16. **Marx G.** și colab. — Unsuspected infectious hepatitis in surgical patients, J. Amer. med. Ass., 1968, 205, 793.
17. **Herville D., Summerskill J.** — Surgery in acute hepatitis: causes and effects, J. Amer. med. Ass., 1963, 184, 257.
18. **Gavrilă I., Josan R., Gidaly M.** — Forme cu început nervos ale hepatitei epidemice. Med. interna (Buc.), 1957, 7, 1 046.
19. **Bürger M.** — Die Klinik der Hepatitis epidemica, Dtsch. med. Wschr., 1943, 39/40, 687.
20. **Vâță Alla** și colab. — Cîteva considerații asupra pancreasului exocrin în hepatita epidemică, Viața med., 1962, 21, 1 283.
21. **Negomireanu T.** — Modificarea enzimelor pancreatice în hepatita epidemică, Viața med., 1970, 17, 133.
22. **Negomireanu T.** — Cercetarea insulinei plasmatice la bolnavii cu hepatita acută virală, Clujul med., 1973, 4, 793.
23. **Dimitriu St.** — Cercetări asupra funcției cardio-circulatorii în hepatita virală acută, Teză de doctorat I.M.F., Iași, 1972.
24. **Chiotan M.** — Manifestări extrahepatice ale hepatitei epidemice, Viața med., 1972, 22, 1 011.
25. **Cincă I.** și colab. — Valoarea EEG în encefalopatia hepatică. În: A XV-a Ses. științ. de neurofiziologie clinică, Cluj, 30.V.1975.
26. **Alperin P. M.** — Tabloul sanguin și medular în hepatită, Ter. Arkh., 1949, 1, 67.
27. **Ivan I.** și colab. — Modificările sanguine periferice în hepatita epidemică sclerogenă la adult, Stud. Cercet. Inframicrobiol., 1950, 2, 51.
28. **Messner H.** și colab. — Leucocytokinetics during viral hepatitis, VI Intern. Congr. Inf. and parasit. dis., Varșovia, 23—27.IX.1974.
29. **Voiculescu M., Perederi Lența, Chiotan M.** — Aspecte distinctive în răspunsul cu imunoglobuline în hepatita virală de tip B și hepatita A, Com. Soc. patol. infect., București, 7.XII.1976.
30. **Voiculescu M., Angelescu M.** — Particularități epidemiologice și clinice ale hepatitei A și B, Viața med., 1975, 3, 4.
31. **Dnochowski L.** — Viral type A and B Hepatitis, Amer. J. clin. Path., 1976, 65, 741.
32. **Prince M. A.** și colab. — Immunologic distinction between infections and Serum Hepatitis, New. Engl. J. Med., 1970, 282, 987.
33. **Bruckner Silvia** și colab. — Antigenul Au în hepatita virală a copilului, Viața med., 1971, 14, 647.
34. **Vâță Alla** și colab. — Au antigen in patients with viral hepatitis, Rev. Roum. Virol, 1973, 10, 253.
35. **Cepănaru R.** și colab. — Some remarks on acute viral hepatitis features, Rev. Roum. Med. Virol., 1976, 27, 7.
36. **Sutnick A.** și colab. — Au antigen and viral hepatitis in drug abusers, Arch. intern. Med., 1971, 127, 939.
37. **Grady G.** și colab. — Hepatitis B antibody in conventional gamma-globulin, J. infect. Dis., 1975, 132, 474.
38. **Sherlock Sheila** — The course of virus B hepatitis, Brit. med. Bull. 1972, II, 109.

39. **Veyre B., Brette R.** — L'hépatite B à la phase prémonitoire, Nouv. Presse med., 1975, 13, 1 349.
40. **Wenzel R.** și colab. — Arthritis and viral hepatitis, Arch. intern. Med., 1972, 130, 770.
41. **McCarty D., Ormiste V.** — Arthritis and $HB_s$ Ag positive hepatitis, Arch. intern. Med., 1973, 132, 264.
42. **Angelescu M.** și colab. — Potențialul de cronicizare al hepatitei B, comparativ cu hepatita fără antigen $HB_s$, Com. X. Soc. patol. infect. București, 24.X.1975.
43. **Barker L.** și colab. — Antibody responses in viral hepatitis, type B, J. Amer. med. Ass., 1973, 223, 1 005.
44. **Holland P., Alter H.** — The clinical significance of hepatitis B virus antigens and antibodies, Med. Clin. N. Amer., 1975, 59, 849.
45. **Kloos G.** și colab. — Antigenul hepatitei B în hepatitele virale anicterice, Viața med., 1976, 11, 325.
46. **Sama K., Tewaris S.** — Differences between Au-antigen positive Hepatitis and Au antigen negative hepatitis, Indian J. med. Res., 1974, 62, 749.
47. **Strohm W.** și colab. — Klinische und biochemische Unterscheide in Verlauf von Hepatitis infectiosa und Serumhepatitis, Münch. med. Wschr., 1974, 20, 1 031.
48. **Strohm W.** — Laboratoriums-diagnostische Unterschiede zwischen Hepatitis A und Hepatitis B, Dtsch. med. Wschr., 1976, 14, 549.
49. **Wohlreim A.** — Immunoglobulins in the course of viral hepatitis, and in cholestatic and in obstructive jaundice, Acta med. scand., 1968, 183, 473.
50. **Giles J., Krugman S.** — Viral hepatitis. Imunoglobulin response during the course of the disease, J. Amer. med. Ass., 1969, 208, 497.
51. **Barette T., Klatskin G.** — Infectious and serum hepatitis. Differentiation with Ig M and thymol turbidity as criteria, J. Amer. med. Ass., 1972, 221, 571.
52. **Peters C. J., Johnson M.** — Serum immunoglobulin levels in Au-antigen positive and Au-negative hepatitis, Clin. exp. Immunol., 1972, 11, 361.
53. **Adjukiewicz A.** și colab. — Immunological studies in an epidemic of infective, short incubation hepatitis, Lancet, 1972, I, 803.
54. **Iwarson S., Holmgren J.** — Patterns of immunologlobulins in acute viral hepatitis, J. infect. Dis., 1972, 125, 178.
55. **Nicolau Șt.** și colab. — Hepatita epidemică sau hepatite epidemice? Bul. ști. Acad. R.P.R., Ser. Ști. med., 1950, **II**, 9.
56. **Prince A.** și colab. — Long incubation post-transfusion hepatitis, without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus, Lancet, 1974, **II**, 241.
57. **Feinstone St.** și colab. — Transfusion-assoc. hepatitis not due to viral hepatitis type A or B, New. Engl. J. Med., 1975, 292, 167.
58. **Alter H.** și colab. — Clinical and serological analysis of transfusion-assoc. hepatitis, Lancet, 1975, **II**, 838.
59. **Mosley J.** — Hepatitis type B und non-B, J. Amer. med. Ass., 1975, 233, 967.
60. **Villarejos V.** și colab. — Evidence for viral hepatitis other than type A or type B., among persons in Costa-Rica, New. Engl. J. Med., 1975, 293, 1 350.
61. **Cossart Y. E.** și colab. — Parvo-virus-like particles in human sera, Lancet, 1975, **I**, 72.
62. **Paver W. K.** și colab. — A small virus in human faces, Lancet, 1973, **I**, 237.
63. **Deinhardt E.** și colab. — Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys, J. exp. Med., 1967, 125, 673.
64. *** — Nouveau type d'hépatite virale identifié, Communiqué O.M.S., 22.X.1976.
65. **Voiculescu M., Căruntu Verona, Perederi Lența** și colab. — Relații posibile între tipul etiologic de hepatită virotică și sechelele hepatitei, Med. interna (Buc.), 1964, 7, 783.
66. **Chiaramante M.** și colab. — Observations on acute phase and followup of similar series of cases of $HB_s$ Ag positive and negative hepatitis, Rend. Gastro-ent, 1974, 61, 1.
67. **Tareev E. M.** (Stadiul actual al cunoștințelor despre hepatita epidemică), Sovetsk. Med., 1949, 4, 5.
68. **Negomireanu T.** — Manifestări extrahepatice în cursul hepatitei virale, Viața med., 1976, 2, 35.
69. **Scheller Daniela** — Studiu referitor la importanța testului antigenului Au și manifestările buco-dento-parodontale ale hepatitelor virale acute și cronice. Implicații epidemiologice în asis-

tenţa stomatologică, Teză de doctorat, I.M.F., Bucureşti, 1975.
70. **Ward R.** şi colab. — Hepatitis B antigen in saliva and mouth washings, Lancet, 1972, **II**, 726.
71. **Wong M. L.** şi colab. — Detection of hepatitis B antigen in saliva, Med. J. Aust., 1976, 63, 52.
72. **Malnaşi G.** şi colab. — Valoarea diagnostică a simptomelor radiologice ale intestinului subţire în legătură cu hepatita epidemică, Rev. med. (Tg. Mureş), 1961, 4, 381.
73. **Fikry M. E., Aboul Wafa H.** — Distribunces of digestion and absorbtion in virus hepatitis, Gastroenterologia (Basel), 1967, **108**, 3, 135.
74. **Kurzhukov G. P.** — Starea morfofuncţională a stomacului în hepatita epidemică, Ter. Arkh., 1968, 5, 53.
75. **Pîrvu C., Miculescu Zoe** — Corelaţia clinico-radiologică a suferinţei duodenului din cursul hepatitei epidemice, Rev. med. (Tg. Mureş), 1971, 1, 27.
76. **Conrad M. S.** şi colab. — Infectious hepatitis, a generalized disease, Amer. J. Med., 1964, 37, 789.
77. **Kudzma M. D.** şi colab. — Small intestinal morphology in infectious hepatitis, Arch intern. Med., 1969, 124, 322.
78. **Laverdant Ch.** şi colab. — L'atteinte fonctionelle du pancréas au cours de divers formes cliniques de l'hépatite virale, Ann. Gastro-entérol. Hépat., 1971, 7, 119.
79. **Hernandez A.** şi colab. — Decreased insulin production, elevated growth hormon levels and glucose intolerance in liver disease, J. Lab. clin. Med., 1970, 73, 25.
80. **Ivănescu Al., Tudor V., Apreotesei C., Turcu E.** — Contribuţii la studiul metabolismului glucidic în hepatita epidemică, Viaţa med., 1956, 12, 61.
81. **Pavel I., Sdrobici D., Pieptea R.** — Diabetul zaharat, Ed. Acad. R.S.R., Bucureşti, 1977.
82. **Popper A., Mozes C.** — Contribuţii la problema rolului hepatitelor epidemice în etiologia diabetului zaharat, Viaţa med., 1958, 5, 433.
83. **Gavrilă I.** şi colab. — Hepatita epidemică şi diabetul zaharat, Med. interna (Buc.), 1959, 1, 37.
84. **Adi F.** — Diabetes mellitus assoc. with epidemic of infectious hepatitis in Nigeria, Brit. med. J., 1974, **I**, 183.
85. **Elias H., Nicolescu N.** — Cercetări asupra pneumopatiilor observate în cursul hepatitei epidemice, Med. interna (Buc.), 1953, 5, 33.
86. **Owen R., Shapiro H.** — Pleural effusion, rash and anergy in icteric hepatitis, New Engl. J. Med., 1974, 291, 963.
87. **Forster W.** şi colab. — Pleuraerguss ein Symptom akuter und chronischer Hepatitis, Schweiz. med. Wschr. 1975, 105, 1 714.
88. **Sposito M.** şi colab. — Importanza diagnostica dei piccoli versamenti pleurali nella virus hepatice, Epatologia, 1966, 12, 228.
89. **Katsilabros L.** şi colab. — Pleural effusion and hepatitis, Gastroenterology, 1972, 63, 718.
90. **Bell H.** — (Cordul în hepatita virală mortală), J. Amer. med. Ass., 1971, 218, 387.
91. **Vâţă Alla** şi colab. — Pancitopenie posthepatită epidemică, Rev. med. chir. Iaşi, 1970, 2, 473.
92. **Malacarne P., Dallapicolo B.** — Infectious hepatitis a possible mitogenic factor, J. infect. Dis., 1971, 123, 213.
93. **Combes B.** şi colab. — Glomerulonephritis with deposition of Au antigen-antibody-complexes in glomerular basement membrane, Lancet, 1971, **II**, 234.
94. **Knieser R.** şi colab. — Pathogenesis of renal disease assoc. with viral hepatitis, Arch. Path., 1974, 97, 193.
95. **Brzosko W.** şi colab. — Glomerulonephritis assoc. with hepatitis B-surface antigen immune complexes in children, Lancet, 1974, **II**, 477.
96. **Lagrue G.** şi colab. — Antigène Au et glomerulonéphrites, Nouv. Presse méd., 1974, 30, 1 870.
97. **Kohler P.** şi colab. — Chronic membranous glomerulonephritis caused by hepatitis B antigen-antibody immune complexes, Ann intern. Med., 1974, 81, 448.
98. **Belaşcu M.** — Antigenul Au în patologia renală, Viaţa med., 1976, 3, 77.
99. **Josan R.** şi colab. — Starea funcţională a glandei suprarenale în formele grave de hepatită epidemică, Clujul med., 1968, 4, 451.
100. **Radev M.** şi colab. — (Studii asupra funcţiei suprarenalei în hepatita virală), Sovetsk. Med., 1971, 2, 21.
101. **Vulegzanina T. K.** — (Starea sistemului hipofizosuprarenal în hepatita epidemică), Klin. Med. (Mosk.), 1969, 4, 82.
102. **Gidaly M.** şi colab. — Unele aspecte ale corelatiilor tireo-hepatice în hepa-

tita epidemică, Viața med., 1968, 1, 15.
103. **Elias H., Rusu M., Ciurezu Veronica** — Facies particular în hepatita epidemică, Stud. Cercet. Inframicrobiol., 1954, 1—2, 87.
104. **Ishimaru Y.** și colab. — An epidemic of infantile papular acrodermatitis in Japan, assoc. with HBsAg, Lancet, 1976, **I,** 707.
105 **Gocke D.** și colab. — Association between polyarteritis and Au-antigen, Lancet, 1970, **II,** 1 149.
106. **Trepo Ch., Thivolet J.** — Antigène, Au hépatite á virus et périartérite noueuse, Presse med., 1970, 78, 1 575.
107. **Gocke D.** — Extrahepatic manifestations of viral hepatitis, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 49.
108. **Voiculescu M., Zamfirescu I., Dediu Șt., State Doina** — Periarterită nodoasă în cursul unei hepatite cronice cu virus B (sub tipar).
109. **Cîrstina D.** — Studiul posibilităților de vindecare și evoluție a hepatitei acute virusale, Teză de doctorat, I.M.F., Cluj-Napoca, 1976.

12

# FORMA ANICTERICĂ A HEPATITEI VIRALE

## INCIDENȚĂ ȘI IMPORTANȚĂ

*Hepatita virală anicterică* se încadrează în formele *paucisimptomatice* ale bolii, fiind caracterizată prin absența icterului. Lipsa acestui „semnal optic“, care în mod uzual atrage atenția asupra bolii, a făcut să fie rar diagnosticată și, din această cauză, nu dispunem de o incidență exactă supra acestei forme clinice a hepatitei virale. Numai depistări *ad hoc*, cu teste biochimice, cu ocazia unor epidemii în diferite colectivități au permis să se evalueze exact *incidența reală a hepatitei anicterice.*

După datele actuale, rezultă că — la adult — hepatita anicterică este cel puțin tot atît de frecventă ca și cea icterică. La copii, hepatita anicterică formează chiar majoritatea cazurilor adică 50—90% (1), dacă se recurge la o depistare activă cu testele de laborator. Această evaluare corespunde și cu rata persoanelor adulte rezistente la îmbolnăvire, printr-o imunitate specifică determinată, foarte probabil, de formele inaparente ale hepatitei suferite în copilărie de către persoanele care nu-și amintesc să fi avut o formă icterică.

O cercetare recentă făcută pe 247 de copii, într-un focar de hepatită virală, și în care autorii au folosit, pe lîngă teste biochimice și biopsii hepatice (la 147 de copii), a condus la confirmarea a 210 cazuri de hepatită anicterică (2). Incidența importantă a hepatitei virale anicterice rezultă din studiile mai multor autori, prezentate sinoptic în tabelul comparativ VIII. Se observă că, mai ales la copii și la adulți tineri, *incidența formelor anicterice* este de 6—30 de ori mai mare față de formele icterice (3, 4, 5, 6, 11), în epidemiile studiate cu teste de laborator sensibile. La adulți, proporția este 4/2 sau de 2/1 (7, 9).

Din experiența transmiterilor experimentale la școala de copii defectivi din Willowbrook (12), rezultă că aproximativ 50% din copiii expuși au făcut hepatită virală și *jumătate din aceștia au făcut forma anicterică a hepatitei*. După *Mosley* (13), în epidemiile hidrice de hepatită, *între 17 și 88% din pacienți fac forma anicterică.*

*Importanța epidemiologică* a formelor anicterice de hepatită virală rezultă evident din această incidență considerabilă, în comparație cu formele icterice. Nedepistarea acestor forme clinice într-un focar familial sau într-o colectivitate, înseamnă

*Tabelul VIII*

**Incidența hepatitei anicterice comparativ cu hepatita icterică**
(după mai mulți autori)

| Autor | Cazuri de hepatită virală | | Proporția | Observații |
|---|---|---|---|---|
| | icterică | anicterică | | |
| *Capps R.B.* și colab. (1955) | 1 | 36 | 1/36 | Epidemie într-un orfelinat de copii |
| *De Rittis* și colab. (1959) | 1 | 30 | 1/30 | Colectivitate de 104 copii |
| *Leonescu M.* și colab. (1961) | 2 | 33 | 1/16,5 | Colectivitate de 800 de copii |
| *Topciu Vl.* și colab. (1962) | 29 | 21 | | Colectivitate de copii |
| *Gavrilă I.* și *Soloviev M.* (1966) | 6 | 26 | 1/4 | Epidemie într-o întreprindere (adulți) |
| *Tudor V.* și colab. (1971) | 30 | 912 (22,8 % cu AgAu) | 1/30 | Epidemie într-o colectivitate de 4 000 de adulți tineri |
| *Wacker W.* și colab. (1972) | 32 | 58 | 1/2 | Epidemie hidrică de 90 de cazuri (adulți) la Holy Cross |
| *Beck R.* și colab. (1972) | 193 | 34 | 1/5,7 | Copii și adulți dintr-o suburbie din Berlin |

ignorarea a tot atîtea surse de infecție, care vor prelungi epidemia pînă la epuizarea masei receptive. Nu se poate concepe studiul unei epidemii de hepatită virală și luarea de măsuri profilactice fără depistarea, prin teste de laborator, a tuturor formelor *anicterice, abortive* și *subclinice*.

*Importanța clinică* trebuie de asemenea considerată, deoarece, deși majoritatea acestor forme clinice evoluează favorabil (2, 14), unele pot fi urmate de sechele importante (hepatită cronică ori ciroză) (10).

*Tabloul histopatologic.* Biopsii hepatice efectuate în formele anicterice, atît la copii (2), cît și la adulți (10) au arătat leziuni tipice de hepatită virală. Datele histologice au corespuns în 84,4% din cazuri cu datele biochimice (2). Într-un studiu efectuat pe 81 de militari din Taiwan, cu hepatită anicterică, dintre care la 63 s-au efectuat biopsii hepatice, s-au constatat următoarele : 58% prezentau un tablou histologic de hepatită virală acută, iar restul stadii variate de cronicizare (moderată sau avansată) ; numai 3 au prezentat un tablou histologic normal (10).

## SIMPTOMATOLOGIE ȘI DIAGNOSTIC

Hepatita anicterică se poate prezenta sub două aspecte principale :

— *forme cu simptomatologia perioadei prodromale* (abortive) ;

— *forme asimptomatice.*

În prima formă, boala se prezintă cu simptome nespecifice și variate : febră, cefalee, artralgii, oboseală, erupții discrete și simptome catarale respiratorii minore („tipul gripal" al perioadei prodromale). Alteori, domină simptome digestive : anorexie, greață, vărsături, disconfort abdominal, meteorism („tipul digestiv" sau dispeptic). La cele 26 de cazuri de hepatită anicterică, studiate de *Gavrilă* și colab. (7), s-au constatat următoarele : tipul dispeptic în 13 cazuri, tipul pseudo-

gripal în 4 cazuri, tipul pseudoreumatic în 4 cazuri, tipul mixt în 3 cazuri, tipul nervos în 1 caz, tipul asimptomatic în 1 caz.

*Simptomatologia obiectivă.* La examenul fizic, se constată, în 70—80% din cazuri, o hepatomegalie netă (mai pronunţată la copii) şi o uşoară jenă dureroasă la apăsare. De asemenea, splina este uşor mărită (mai ales la copii). Urina poate fi mai închisă la culoare.

*Examenele de laborator* sînt edificatoare pentru diagnosticul hepatitei anicterice. Urobilinogenul urinar este crescut, iar bilirubinemia este în limite normale, valoarea maximă admisă pentru diagnosticul formei anicterice fiind de 2 mg%.

Testele cele mai importante pentru diagnostic constau din *determinări enzimatice.* O creştere a TGP sugerează hepatita şi invită la examene suplimentare şi observaţie : nu rareori nivelul TGP depăşeşte cîteva sute sau este chiar peste 1 000 U.K. Creşterea *sideremiei* este, de asemenea, semnificativă şi utilă în diagnosticul hepatitei anicterice (4). Mai puţin semnificative pentru diagnostic sînt testele de disproteinemie (timol, Takata-Ara). În formele anicterice ale hepatitei B, cercetarea antigenului $HB_s$ (Au) permite un diagnostic neîndoielnic, care în unele epidemii poate demonstra marea frecvenţă a acestor forme anicterice, cu $HB_s$ prezent, ajungînd la 22,8% într-o colectivitate studiată (5).

Nu trebuie omis că *unele forme maligne de hepatită, cu evoluţie fulgerătoare spre comă şi exitus, pot debuta anicteric.*

*Diagnosticul hepatitei virale anicterice* este rareori posibil clinic ; datele epidemiologice sînt ajutătoare şi sugestive. Diagnosticul sigur necesită folosirea testelor cele mai sensibile de laborator : *teste enzimatice* (TGP, TGO), *sideremia,* cercetarea *antigenului $HB_s$* şi, la nevoie, *biopsia hepatică.* Hepatita anicterică pune probleme dificile de diagnostic diferenţial ; ea trebuie deosebită de hepatitele satelite unor angiocolite, de hepatită cronică, de ficatul cardiac, de gripă, de atingerea hepatică din mononucleoza infecţioasă etc. Aplicarea gammaglobulinelor în colectivităţi în scop profilactic, poate conduce la mascarea unor hepatite virale, rămase anicterice sau asimptomatice.

## EVOLUŢIE ŞI TRATAMENT

Evoluţia hepatitelor anicterice este privită în mod variat de autori. Majoritatea stăruiesc asupra unei evoluţii favorabile. Astfel, după *Meinhard* şi *Herms* (2), 84% din copiii cu aceste forme erau eliberaţi din tratament după 4 săptămîni. Totuşi, alţi autori semnalează posibilitatea, nu prea rară, a cronicizării (10, 14) şi recomandă dispensarizarea şi a acestor forme clinice timp de 6—12 luni.

Observaţiile noastre arată că, în mod deosebit, bolnavii cu hepatită anicterică de tip B (cu antigen $HB_s$ prezent) trebuie controlaţi timp de 1—2 ani. Aceasta poate să explice observaţiile lui *Cooper* şi colab. (10), care au constatat că 4% din pacienţii cu hepatită anicterică erau purtători, după 12 luni, a unei hepatite cronice, dovedită histologic. Posibilitatea trecerii în ciroză a hepatitelor anicterice este admisă de toţi autorii (10, 15), necesitînd un control, biochimic şi histologic de lungă durată.

Pentru aceste motive *hepatitele anicterice trebuie tratate cu tot atîta atenţie, ca şi cele icterice* (repaus, dietă, dispensarizare), ţinînd seamă că unele din ele, în special cele de tip B, au un potenţial de cronicizare redutabil.

# BIBLIOGRAFIE

1. **Kloos G.** — Formele inaparente şi anicterice ale hepatitei virale acute şi modalităţile lor evolutive, Teză de doctorat, Braşov, 1975.
2. **Meinhard F., Herms G.** — Hepatitis abortiva im Kindesalter, Z. ges. inn. Med., 1975, 30, 188.
3. **De Rittis I.** şi colab. — Bull. Wld. Hlth Org., 1959, 20, 589.
4. **Leonescu M.** şi colab. — Epidemie de hepatită anicterică în colectivităţi de copii din România, Pediatria (Buc.), 1961, 5, 411.
5. **Tudor V.** şi colab. — Incidenţa AgAu într-o colectivitate şcolară de adolescenţi la un an după stingerea epidemiei. Corelaţii clinico-epidemiologice, Viaţa med., 1971, 14, 651.
6. **Beck R.** şi colab. — Epidemiol. analysis of infective hepatitis in families by means of enzyme screening tests, Z. ges. Hyg., 1972, 18, 510.
7. **Gavrilă I., Soloviev M.** — Hepatita anicterică în focar şi urmările ei, Viaţa med., 1966, 10, 667.
8. **Topciu Vl.** şi colab. — Étude sur la fréquence de l'hépatite anictérique, Arch. roum. Path. exp., 1965, 24, 1 041.
9. **Wacker W.** şi colab. — The Holy Cross hepatitis outbreak, Arch., intern. Med., 1972, 130, 357.
10. **Cooper I.** şi colab. — Anicteric hepatitis, New Engl. J. Med., 1966, 274, 585.
11. **Capps R. B.** şi colab. — Infectious hepatitis in infants and small children, Amer. J. Dis. Child., 1955, 89, 701.
12. **Krugman S.** şi colab. — Infectious hepatitis: detection of virus during incubation period and in clinically inaparent infection, New Engl. J. Med., 1959, 261, 729.
13. **Mosley J. W.** — Water-borne infectious hepatitis, New. Engl. J. Med, 1959, 261, 703.
14. **Ilinski I. A., Markova E. A.** — K voprosu o stertîh bolezni Botkina, Klin. Med. (Mosck.), 3, 46.
15. **Summerskill W.** — Anicteric hepatitis, J. Amer. med. Ass., 1962, 182, 1 336.

# 13

# FORMA COLESTATICĂ A HEPATITEI VIRALE

Forma colestatică a hepatitei virale se manifestă printr-un tablou clinic și biochimic de *icter obstructiv*, realizat printr-un mecanism — insuficient elucidat — de colestază intrahepatică, care contribuie la *prelungirea* și la *severitatea bolii*, precum și, uneori, la dificultăți de diagnostic cu icterul prin obstacol subhepatic. Colestaza intrahepatică a fost mai intens studiată în ultimii 15 ani. În țara noastră, un studiu clinic, biochimic și histologic al icterelor prin colestază intrahepatică, pe 170 de cazuri, a fost făcut în Clinica I de boli infecțioase din București de *I. Dancu* (1).

## APARIȚIE ȘI FRECVENȚĂ

Colestaza apare, de obicei, precoce în hepatita virală, cu primele zile de boală *(hepatita colestatică primară)*, sau, uneori, după 2—3 săptămîni de icter *(hepatita cu colestază secundară)*.

Forma colestatică a hepatitei virale apare cu o frecvență, care variază după epidemii și probabil și cu tipul de hepatită (A sau B). Astfel, în epidemia din Delhi (1955), forma colestatică a apărut în 10—20% din cazuri, ceea ce a făcut pe unii să pună problema unei variante deosebite de virus (2). În studiul său pe 2 855 de cazuri de hepatită virală la București, *Dancu* a constatat o frecvență de numai 4% (1).

Se pare că hepatita de tip B se însoțește de o proporție mai mare de forme colestatice, decît hepatita A. În acest sens, ar pleda și faptul că lipoproteina „X" (o lipoproteină anormală, care în sîngele bolnavilor cu stază biliară) a fost decelată mai frecvent la bolnavii cu hepatită virală B, menținîndu-se în sînge atît timp, cît antigenul $HB_s$ rămîne prezent (3). Într-o cercetare, privind valoarea de diagnostic a lipoproteinei „X", *Mayr* (4) a constatat prezența acestei lipoproteine în 39 din 43 de cazuri de hepatită B și numai în 6 din 47 de cazuri de hepatită A.

Forma colestatică apare mai frecvent în hepatita gravidelor, la care există o predispoziție particulară de colestază, și în graviditatea normală (icterul colestatic de sarcină, *icterus gravidarum*). În studiul său, *Dancu* a constatat forma colestatică la 13,6% din gravidele cu hepatită virală (1).

## TABLOU CLINIC ȘI BIOCHIMIC. EVOLUȚIE

Forma colestatică a hepatitei virale se manifestă printr-un *icter intens,* în care bilirubinemia depășește 15 mg% și se menține într-un platou prelungit, precum și prin retenția de săruri biliare, însoțită de *prurit*, deseori intens și supărător prin leziunile de grataj, pe care le ocazionează. Creșterea concentrației de săruri biliare (acizi biliari) în sînge apare precoce, chiar înainte de creșterea bilirubinemiei, constituind un semn fidel al colestazei. Urinile sînt intens colorate, închise, iar scaunul este decolorat, cenușiu.

*Bilirubina directă* predomină în sînge, putînd fi de 3 ori mai mare față de bilirubina indirectă. *Fosfataza alcalină* în sînge crește, ca și *colesterolemia* (300 mg% și peste).

În sînge cresc de asemenea și *fosfolipidele, alfa-2-* și *betaglobulinele*. Timpul de protrombină poate deveni anormal din cauza deficienței de absorbție a vitaminei K. În serul bolnavilor cu colestază, *Seidel* și colab. (5) au pus în evidență *liproproteina „X"*, o lipoproteină normală, cu conținut înalt de colesterol și de fosfatide. Prezența acestei lipoproteine în sînge constituie o probă care demonstrează staza biliară (4, 5, 6).

Toate aceste modificări biochimice sînt caracteristice pentru staza biliară, *fără a putea diferenția însă colestaza intrahepatică de colestaza extrahepatică.*

*Semnificația colestazei pentru evoluția hepatitei.* Colestaza din hepatita virală, fie că apare în mod primar de la începutul bolii, fie că apare ulterior, ca un epifenomen, prelungește evoluția hepatitei, care ajunge la o durată dublă față de formele obișnuite. Vindecarea se obține de obicei lent, în cîteva luni. În același timp, colestaza constituie și un *criteriu de severitate* a hepatitei virale, și un semn sensibil al insuficienței hepatocitului. În seria de 122 de cazuri de hepatită virală cu colestază, studiate de *Dancu* (1), letalitatea a fost de 9%, față de 1,9%, în lotul martor de hepatită necolestatică (hepatita A și B).

Prin persistența ei, colestaza poate contribui la trecerea hepatitei virale în stare cronică.

Colestaza intrahepatică din cursul hepatitei virale constituie un semn util, pentru aprecierea severității bolii și a prognozei. Din această cauză, formele colestatice ale hepatitei virale trebuie depistate ca atare și tratate în mod adecvat, prin măsuri dirijate, pentru a influența favorabil circulația extrahepatică a acizilor biliari (vezi cap. 25).

## HISTOPATOLOGIE ȘI MECANISM DE PRODUCERE

Criteriul morfologic, rezultat din examenul histologic al punctatului prin biopsie hepatică, poate contribui la diferențierea colestazei intrahepatice din hepatita virală, de colestază extrahepatică, așa cum rezultă și din studiile făcute de *Dancu* (1) și de *Dediu* (vezi cap. *10*, „Morfopatologia hepatitei virale"). Tabloul histopatologic arată, pe lîngă polimorfismul cunoscut al alterărilor hepatocelulare din hepatita virală, o retenție biliară accentuată, mai ales centrolobulară, precum și o infiltrație inflamatoare accentuată, cu predominanță de polinucleare neutrofile în spațiile porte (aspect de „colangiolită" ori „pericolangiolită").

*Mecanismul de producere în colestaza intrahepatică* nu este elucidat pînă acum în mod satisfăcător. După o concepție mai veche se acordă un rol important formării de *trombi biliari* și *leziunilor canaliculare și*

*ductulare biliare*. În prezent colestaza este considerată ca o manifestare sensibilă a *insuficienței hepatocitelor*, a căror suferință creează un cerc vicios în excreția bilirubinei conjugate, care acumulează, conduce la apariția și la persistența colestazei intracelulare.

Este cunoscut că în intestin se varsă, prin bilă, acizi biliari în cantități de 2—3 g după fiecare prînz. Aceștia, odată ajunși în jejun și în ileon, sînt resorbiți în mod activ și trec în circulația portă, de unde ajung în ficat. În stare normală, capacitatea funcțională de extracție a ficatului împiedică pătrunderea acizilor biliari în circulația generală. În starea de insuficiență a hepatocitelor, această funcție nu mai poate face față însă introducerii continue a acizilor biliari din intestin, și aceștia pătrund în circulația generală. *Retenția de acizi biliari constituie*, astfel *un semn sensibil și precoce al insuficienței hepatice, chiar în absența icterului* (7). După *Javit*, creșterea de acizi biliari în sînge la 2 ore după un prînz dat, poate persista la bolnavul de hepatită virală, ca un semn de insuficiență hepatică chiar după ce transaminaza și retenția de BSP au ajuns la normal (7).

Procesul de colestază ar reprezenta astfel o manifestare a insuficienței hepatocelulare din hepatita virală, fiind un martor al severității bolii, în care se încadrează și forma colestatică.

Prin mecanismul expus, nu se explică însă apariția fenomenelor de colangiolită și pericolangiolită constatate în spațiile porte. Se presupune că acestea ar fi determinate printr-un alt mecanism, secundar, poate autoimun. În producerea colestazei intrahepatice nu pot fi excluse și alte cauze : o variantă deosebită de virus hepatitic sau anumiți factori predispozanți din partea organismului (constituționali) : endocrini și deficiențe enzimatice în cadrul metabolismului acizilor biliari.

## DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al formei colestatice de hepatită virală este ușor, cînd există semne sigure de hepatită virală (prezența de antigen $HB_s$ TGP mult crescut și alte semne), asociate cu o colestază marcată, care conferă paticularitatea acestei forme clinice. În acest sens, pledează simptomele clinice și modificările biochimice amintite mai sus, cu icter intens însoțit de prurit, creșterea nivelului de săruri biliare în sînge, creșterea fosfatazei alcaline și a colesterolemiei, precum și decelarea lipoproteinei X.

Diagnosticul devine mai dificil în cazurile în care diagnosticul de hepatită virală este în dubiu : forme atipice ; forme cu evoluție lungă, în care semnele de hepatită sînt dominate de colestază ; formele în care intră în discuție și alți factori de colestază (cauzalitate plurifactorială) : anumite medicamente luate concomitent, factori fiziologici (sarcina) sau factori extrahepatici.

Din această cauză, în primul rînd, hepatita colestatică pune probleme de diagnostic diferențial, uneori dificile, în care trebuie luați în discuție, alți factori posibili de colestază intrahepatică, enumerați mai departe.

*Colestaza intrahepatică medicamentoasă* poate fi produsă de un mare număr de medicamente : fenotiazine, unii hormoni anabolizanți, sulfamide, antibiotice, antituberculoase etc., cu variate forme de : colestază pură (hepatoză colestatică), colangiolită colestatică (alergică) și forma mixtă (vezi în cap. *10*, subcap. „Colestaza intrahepatică acută").

*Colestaza intrahepatică recidivantă de sarcină* se manifestă prin *icterul colestatic de sarcină* sau chiar, în unele cazuri, numai prin prurit *(pruritus gravidarum)*, fără icter. Pentru diferenţierea acestei forme de colestază apărută în cursul sarcinii, sînt utile : datele de anamneză (debut de hepatită, sau de icter cu prurit, care a mai apărut şi în alte sarcini), testele biochimice şi cele specifice de hepatită virală (antigen $HB_s$, şi urmărirea evoluţiei icterului.

La copiii şi adulţii tineri, trebuie avute în vedere cazuri (rare) de hepatopatii determinate de „erori de metabolism", cu caracter genetic : *boala Wilson* şi *deficienţa în alfa-1-antitripsină*.

În unele cazuri, intră în discuţie şi diferenţierea de *ciroza biliară primitivă cu colestază,* boală cu evoluţie progresivă şi cronică în care colestaza este accentuată şi însoţită de prurit intens. Histopatologic, în ciroza biliară se constată o reacţie inflamatorie în spaţiile porte, cu necroze ale epiteliului din ductulele biliare. În sînge, apar autoanticorpi antimitocondriali (în 80—95% din cazuri), precum şi titruri înalte de IgM, care orientează diagnosticul şi permit diferenţierea de un icter mecanic subhepatic).

Diferenţierea colestazei intrahepatice din hepatita virală de *colestaza extrahepatică* poate fi uneori dificilă. Nu există pînă acum nici un semn absolut sigur, pentru a diferenţia colestaza intrahepatică de cea extrahepatică. Pe lîngă examenul clinic, testele biochimice şi observaţia evoluţiei, diagnosticul acestor cazuri poate fi facilitat prin examenul histologic obţinut prin puncţia-biopsie hepatică. În toate cazurile de colestază hepatică prelungită, aspectul histologic orientează nu numai asupra diagnosticului corect, dar şi asupra prognosticului hepatopatiei în cauză.

## BIBLIOGRAFIE


1. **Dancu I.** — Cercetări privind etiopatogenia, diagnosticul şi tratamentul icterelor prin colestază intrahepatică acută, Teză de doctorat, I.M.F. Bucureşti, 1972.
2. **Dubin I. N.** şi colab — The cholestatic form of viral hepatitis, Amer. J. med., 1960, **29**, 55.
3. **Strohm W.** — Laboratoriums-diagnostische Unterschiede zwischen Hepatitis A und Hepatitis B, Dtsch. med. Wschr., 1976, 14, 549.
4. **Mayr K.** — Der Wert des Nachweisses von Lipoprotein X zur Festsellung einer Cholestase, Dtsch. med. Wschr., 1975, 43, 2 193.
5. **Seidel D.** şi colab. — A lipoprotein characterizing obstructive jaundice, J. clin. Invest., 1969, 48, 1 211.
6. **Picard J.** şi colab. — Les lipoproteines anormales dans la cholostase, Presse méd., 1970, 52, 2 319.
7. **Javit N.** — Cholestatic jaundice, Med. Clin. N. Amer., 1975, 59, 817.

# FORME GRAVE ALE HEPATITEI VIRALE ACUTE

Orice caz de hepatită virală este *potențial sever*, iar în perioada de instalare a bolii evoluția este imprevizibilă. Experiența arată că formele grave ale hepatitei virale, caracterizate prin necroză hepatică extinsă și insuficiență hepatică acută (inclusiv forma fulminantă) se instalează, de obicei, în primele 14 zile de boală. În cazuistica noastră, 80% din formele severe, cu tablou de insuficiență hepatică, au apărut în primele 15 zile de boală (3). Din această cauză, obligația clinicianului este ca — mai ales în această perioadă — să vegheze și să fie într-o continuă alertă, pentru *a descoperi, cît mai precoce posibil, orice caz care se încadrează în formele severe*, înainte ca boala să progreseze spre marea dramă a comei hepatice.

În acest scop, trebuie să se ia în considerare anumiți factori orientativi, ca și *criteriile ce caracterizează formele severe*.

Ritmul evolutiv al unora din aceste forme severe, cu necroză masivă hepatică, poate fi atît de rapid, încît simptomele premonitorii de agravare scapă examenului clinic curent, iar coma hepatică se instalează aparent neașteptat, într-o stare generală, care părea acceptabilă ; aceasta este *hepatita cu evoluție supraacută* sau *hepatita fulminantă*. În alte cazuri, o necroză submasivă, interesînd larg ficatul, se instalează treptat în cîteva săptămîni, caracterizînd formele cu *atrofie hepatică subacută*.

## FORMA SEVERĂ A HEPATITEI VIRALE

În general, frecvența formelor severe variază după aprecieri și autori, între 2,6% (1), 3,1% (2) și 7% (3), din totalul cazurilor, uneori și 20% (în hepatita de tip B).

### FACTORI FAVORIZANȚI

*Vîrsta.* Formele severe de hepatită virală, de tip acut și supraacut, sînt *caracteristice vîrstei tinere*. Din lucrările făcute în Clinica I de boli infecțioase din București, rezultă că 80% din formele severe apar sub vîrsta de 30 de ani și 79% sub vîrsta de 45 de ani (4, 5). La *vîrstnici*, formele severe cu potențial de comă sînt mai rare, însă posibilitățile de recuperare sînt mult mai reduse.

La *copii*, formele severe sînt rare, cu excepția sugarilor cu hepatită (vezi cap. *19*).

*Stări fiziologice. Graviditatea* dacă este însoţită de o stare bună de nutriţie nu constituie o circumstanţă agravantă pentru hepatita virală — ca proporţie de forme severe şi ca letalitate — în comparaţie cu femeile negravide cu hepatită (vezi cap. *18*, „Hepatita şi sarcina"). În schimb, în ţările cu stări de subnutriţie frecvente în populaţie, gravidele subnutrite care fac hepatită sînt expuse mai mult la forme severe, iar procentul de decese creşte notabil.

*Alţi factori*, care contribuie la un risc crescut de forme severe, sînt următorii :

— starea de *subnutriţie* sau de *malnutriţie* a organismului (factori de mare importanţă), însoţită sau nu de boli digestive cronice ;

— *eforturile fizice*, în perioada de incubaţie şi în perioada preicterică ;

— *hepatopatii preexistente* şi, mai ales, *hepatita alcoolică* (responsabile de o frecvenţă crescută a formelor severe) ;

— *toxice hepatice*, printr-un tratament anterior acut sau prelungit cu medicamente hepatotoxice (antibiotice, antituberculoase etc.) ;

— *infecţii cronice*, însoţite de suferinţe hepatice.

*Tipul de hepatită virală.* Se apreciază că *hepatita virală B* este de aproximativ 10 ori mai letală decît hepatita A, iar frecvenţa formelor severe este de 3—5 ori mai mare. Într-o cercetare comparativă pe 1 229 cazuri de hepatită virală, din cazuistica noastră, formele severe au fost notate în 20,8% din cazuri în lotul de hepatită B şi numai în 4,4% din cazuri în lotul de hepatită fără antigen $HB_s$ („A") (6).

## CRITERII CLINICE

Alerta primară trebuie să rezulte din examenul clinic, cu condiţia ca acesta să fie *minuţios* şi *repetat*, la nevoie de cîteva ori în cursul unei zile. Nu trebuie să se aştepte *criterii majore de severitate*, acestea fiind de obicei prea tardive. Este preferabil să se ia *în atenţie* mai multe cazuri susceptibile de a fi severe, care să fie puse sub supraveghere mărită şi testare prin probe de laborator.

Următoarele simptome şi semne constituie *semnale de alarmă* :

— *persistenţa şi accentuarea tulburărilor digestive* (greaţa, vărsături) în perioada icterică ;

— *icter intens*, peste 20 mg% (uneori icterul poate fi discret, în prezenţa unei necroze masive hepatice) ;

— *erupţii cutanate ;*

— *sindrom hemoragic* (epistaxis, purpură cutanată, hematemeză, melenă) ;

— *febră persistentă ;*

— *tahicardie ;*

— *reducerea dimensiunilor ficatului* (la examene repetate) ;

— *astenie intensă*, insomnie, nervozitate, nelinişte sau tendinţă la somnolenţă şi adinamie.

Simptomele de intoxicaţie nervoasă patentă — *encefalopatia hepatică* — apar tardiv (semne de comă) şi *nu acestea trebuie aşteptate pentru a începe o terapie intensivă.*

## CRITERII DE LABORATOR

*Teste de coagulare.* Testele care pun în evidenţă scăderi ale factorilor de coagulare a căror sinteză se face exclusiv în ficat (II, V, VII), avînd un *turnover* foarte scurt, sînt cele mai sensibile, constante şi pre-

coce pentru a evidenția extinderea necrozei hepatice și deci a insuficienței hepatice (sindromul „hepatopriv") (7, 8, 9, 10). Aceste teste arată *modificări alarmante cu cîteva zile înainte de agravarea clinică și de instalarea simptomatologiei nervoase.* În modul cel mai simplu și util se poate determina *concentrația complexului protrombinic* (timpul Quick); *o scădere sub 50% constituie un criteriu sigur de hepatită severă;* valori de 10—30% constituie un prognostic foarte grav, iar o scădere sub 10% indică o circumstanță de extremă gravitate, exitusul fiind regula (4, 9, 10). Testul este mai indicator, dacă scăderea se menține la 24 de ore după administrarea a 10 mg de vitamina K.

În afară de timpul Quick, care este în funcție de variațiile a trei factori (protrombina, proaccelerina, proconvertina), determinarea separată a *timpului de proconvertină* constituie un test mai sensibil și mai precoce de insuficiență hepatică acută, deoarece proconvertina este primul factor care scade, urmat apoi de protrombină și proaccelerină (11, 12).

Pentru laboratoarele, care pot doza concentrațiile separate ale factorilor de coagulare (II, V, VII și X), valoarea normală (cumulată) a indicelui este de 270—300, cifre pînă la 160 sînt semnificative pentru o formă severă, cifre de 70—160 indică un prognostic grav, iar sub 30 — un prognostic fatal (13).

Pentru o mai bună evaluare a gradului de severitate a hepatitei și a tendinței procesului hepatitic, testele de coagulare (concentrația în protrombină) se repetă mai multe zile la rînd.

*Amoniemia* (normal: 50—160 mcg%) crește la valori mari, de 500—1 500 mcg%, anunțînd iminența instalării simptomelor neuropsihice (encefalopatia hepatică).

*Electroencefalograma* prezintă, de asemenea, modificări caracteristice (parenritmii și unde teta 4—5 sec. și, pe măsura agravării, și unde delta 2—4 sec.), *care se produc înainte de apariția simptomelor neuropsihice.*

*Leucograma* arată modificări în sensul unei leucocitoze cu neutrofilie semnificativă pentru formele severe (după experiența noastră, în contrast cu leucopenia și limfomonocitoza din formele comune.

*Transaminazele* (TGP și TGO) arată cifre crescute, fără să prezinte însă un aspect particular în forme severe.

## EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Forma severă de hepatită virală poate avea, uneori, o evoluție rapidă și precipitată spre *insuficiență hepatică supraacută,* dificil de controlat, trecînd în coma cu exitus în 2—4 zile (forma fulminantă a hepatitei).

Cele mai multe forme severe au însă o evoluție, care poate fi controlată, printr-o terapeutică intensivă, obținîndu-se astfel o recuperare.

*Elementele de prognostic favorabil* sînt următoarele:

— matitatea hepatică, care se menține peste 5 cm și apoi crește;

— vîrsta tînără (capacitate mai mare de regenerare a ficatului la această vîrstă), recuperarea fiind de două ori mai frecventă la copii;

— instalarea severității bolii în primele 7 zile de boală este de prognostic mai bun față de instalarea în săptămînile următoare;

— îmbunătățirea testelor de coagulare constituie semnul cel mai constant și sigur de evoluție favorabilă;

— amoniemia sub 500 mcg%. După un studiu făcut în clinica noastră, din 16 bolnavi în această situație, s-au ameliorat 13, în timp ce din 14 bolnavi cu amoniemie între 500 și 1 500 mcg% numai 2 au evoluat favorabil (3).

Factorul cel mai sigur de prognostic este reprezentat de *parenchimul hepatic restant, funcțional,* evaluat morfologic și indirect din diferite teste, ca și de capacitatea de regenerare a ficatului. În acest scop, *Caroli* și colab. (14) au folosit în comele hepatice puncția-biopsie hepatică, pentru a efectua o numărătoare stereologică a hepatocitelor rămase intacte. Bolnavii cu evoluție favorabilă au avut un volum hepatocitar mai mare față de bolnavii care au decedat.

## HEPATITA VIRALĂ FULMINANTĂ

### DEFINIȚIE

Hepatita virală fulminantă este *forma cea mai gravă a hepatitei virale,* caracterizată histologic printr-o *necroză masivă hepatică,* brusc instalată, iar clinic și biochimic prin tabloul de insuficiență hepatică supraacută, cu evoluție rapidă spre comă și sfîrșit letal în 80—90% din cazuri.

Prin aceste caractere, forma fulminantă a hepatitei virale se încadrează în *insuficiența hepatică fulminantă,* definită ca: *„un sindrom clinic asociat cu o necroză masivă a hepatocitelor și cu alterarea bruscă și severă a funcției hepatice"* (15).

*Etiologic* (tabelul IX), acest sindrom poate fi provocat atît de hepatita virală acută, cît și de alți factori, ca de exemplu: diferite toxice hepatice (tetraclorură de carbon etc.), unele anestezice (halotan) unele medicamente (paracetamol), intoxicații cu ciuperci, precum și unele condiții speciale, ca și sindromul Reye și sindromul Sheehan din sarcină.

Tratarea formei fulminante a hepatitei virale, în acest concept larg plurietiologic — sindromul de insuficiență hepatică acută — așa cum preferă unii autori, prezintă însă și dezavantaje. Într-adevăr, unitatea histologică, patogenică și clinică a acestui sindrom este discutabilă. Deși factorul *necroză hepatică masivă* este cel dominant și pare să asigure unitatea sindromului, *patogenia insuficienței hepatice fulminante din hepatita virală diferă de mecanismul leziunilor hepatice, determinate de alți factori etiologici.* În hepatita virală, pe lîngă necroza hepatică, există un proces inflamator, cu o anumită evoluție, precum și *manifestări sistemice,* determinate de viremie și de complexele imune specifice, ceea ce face ca întregul tablou de insuficiență hepatică acută din această boală virală, să nu fie superpozabil insuficienței hepatice provocate de alți factori (toxici și alții). Conceptul despre *hepatita virală fulminantă, ca boală sistemică,* susținut de unii autori ca *Lepore* (16) pare să fie justificat, după părerea noastră, prin manifestările organice multiple, în mare parte ca substrat imunopatologic care se întîlnesc în hepatita virală de tip B, și realizate la maximum în forma fulminantă.

Pentru aceste motive considerăm că forma fulminantă a hepatitei virale trebuie abordată diferit, ca patogenie, terapeutică și prevenire față de celelalte forme de insuficiență hepatică acută, realizate de alți factori cauzali.

*Histologic,* forma fulminantă din hepatita virală corespunde tabloului descris de Rokitanski ca: „atrofie galbenă acută"

Tabelul IX

**Etiologia sindromului de insuficiență hepatică fulminantă**

| Denumirea | Pondere în cadrul sindromului |
|---|---|
| Hepatita virală cu evoluție fulminantă (îndeosebi hepatita B) | Cea mai frecventă cauză (60 – 70%) |
| Toxice hepatice (cu acțiune toxică directă) : | Rar |
| — tetraclorură de carbon | |
| — arsenic | |
| — fosfor | |
| — ciuperci toxice (Amanita phalloides) | |
| Medicamente (mecanism alergic și toxic) : | |
| — halotan | Mai frecvent în ultimii ani în unele țări |
| — acetaminofen (paracetamol) | |
| — izoniazidă (HIN) | |
| — tetraciclină (doze mari i.v.) | |
| Sindromul Reye | Rar (copii) |
| Sindromul Sheehan din sarcină | Foarte rar |
| Șoc prelungit cu necroză hepatică | Foarte tar |

sau „distrofie hepatică acută", în care se produce distrugerea tuturor sau a majorității celulelor hepatice.

C l i n i c, această necroză masivă se manifestă printr-un debut brusc și brutal, în cursul perioadei de instalare a hepatitei virale, cel mai frecvent în primele două săptămîni de boală, cu modificări biochimice, urmate de tulburări psihice, care se accentuează rapid, în cîteva ore sau 1—2 zile, spre starea de comă. Concomitent, se instalează icterul sau se accentuează, dacă era deja prezent, apar manifestări hemoragice, testele de coagulare sînt prăbușite, nivelul enzimelor serice este crescut. Această situație incompatibilă cu viața și comparată cu o „hepatectomie funcțională" (17) conduce la *exitus lethalis* în 2—3 zile, întreaga durată a bolii nedepășind uneori 7 zile. Mortalitatea în hepatita fulminantă este foarte ridicată de 80—90%. Rezultatele terapeutice mai bune se obțin printr-o depistare precoce în stadii cît mai incipiente ale acesteia, ținînd seama de criteriile de decelare a formelor severe de hepatită și că *cel mai bun tratament este profilaxia comei.*

Vechile denumiri de *comă hepatică* sau de *encefalopatie hepatică acută*, pentru a desemna sindromul de insuficiență hepatică acută sau supraacută (fulminantă) sînt mai puțin fericite, deoarece centrează prea mult atenția pe simptomatologia neuropsihică majoră, care constituie numai un aspect parțial și — mai ales — prea tardiv revelator al procesului de necroză și de insuficiență hepatică acută. Coma hepatică este un tablou final de insuficiență hepatică.

În practică însă, prin obișnuință și față de imperfecțiunile noastre de a decela acest proces mai timpuriu, denumirile de *comă hepatică* și *encefalopatie hepatică acută* continuă să rămînă în uz pentru conceptul, mult mai cuprinzător, de *insuficiență hepatică acută.*

Majoritatea autorilor, începînd cu *McDermott, Müting* și alții, disting două tipuri de *c o m ă h e p a t i c ă*, cu anumite particularități patogenice și evolutive :

a) *Coma „endogenă“ (Leberzerfallkoma)* este reprezentată prin coma din hepatita virală, în care rolul predominant revine necrozei acute a parenchimului hepatic cu insuficiență hepatocelulară și evoluție rapidă dramatică.

b) *Coma „exogenă“ (Leberausfallkoma)* este reprezentată prin stările comatoase din ciroza hepatică, în care rolul declanșant în producerea comei — de mai multe ori repetabilă și reversibilă — revine unor factori extrinseci, care intervin pe fondul de insuficiență hepatică cronică, pe un ficat scurt-circuitat cu șunturi porto-cave (encefalopatie portală). În aceste cazuri, coma survine ca un „accident“ sau „stupor episodic“, declanșat de factori precipitanți și agravanți ai insuficienței hepatice cronice : aport crescut de proteine și alte substanțe azotoase în intestin (sînge), sedative, anestezice, infecții, substanțe hepatotoxice etc.

Această împărțire a comei hepatice in două tipuri a fost criticată de unii autori, ca *Sherlock* și *Summerskill*, pentru motivul că simptomatologia neuropsihică este identică în cele două tipuri de comă și pentru că la baza ambelor come se află insuficiența hepatică. Totuși, această diferențiere a permis o mai bună cunoaștere a factorilor, care contribuie la agravarea și la precipitarea comei hepatice și la rezultate mai bune terapeutice și profilactice.

## APARIȚIE ȘI FRECVENȚĂ

Hepatita fulminantă survine rar, în 0,5—2% din cazurile de hepatită virală. Acceptînd frecvența de 1%, *L. Păun* (13) estimează între 410 și 686 numărul anual al cazurilor de hepatită fulminantă în țara noastră.

Această formă clinică *survine aproape exclusiv în cadrul hepatitei virale de tip B* și numai foarte rar în hepatita de tip A, așa cum arată și experiența noastră. Dintre 36 de cazuri letale de hepatită virală fulminantă, studiate de *Kassur* și colab. (18), etiologia de tip B a fost stabilită în 32 de cazuri, fie prin prezența antigenului $HB_s$ (în ser, în timpul vieții sau prin imunofluorescență la necropsie), fie prin anticorpi anti-$HB_c$.

Hepatita virală fulminantă afectează mai ales persoanele tinere. Într-o serie de 80 de cazuri, publicată de noi (19), 52 dintre bolnavi au fost între 15 și 30 de ani, 17 între 31 și 45 de ani și numai 11 bolnavi peste 45 de ani. Hepatita fulminantă se dezvoltă frecvent pe un ficat perfect sănătos pînă atunci, fără să fie exclusă apariția și pe un ficat anterior lezat.

## PATOGENIE

Mecanismul de producere al acestei forme grave de hepatită virală nu este încă elucidat. În primul rînd, *nu este lămurită patogenia necrozei masive a parenchimului hepatic*, această distrugere catastrofală și brutală, care stă la baza determinării formei fulminante. Sînt cunoscute mai bine modificările metabolice, care apar ca o consecință a acestor leziuni grave prin suprimarea ori alterarea maximă a funcțiilor hepatice.

În determinarea necrozei hepatocitelor, au fost acuzați diferiți factori : un tip special de virus cu o virulență deosebită ; anumite calități constituționale ale ficatului, imprecis definite („o fragilitate constituțională“) sau anumite condiții genetice (încă neprecizate). Subnutriția, alcoolismul, nerespectarea repausului și a dietei apar ca factori

favorizanţi, în unele cazuri, dar lipsesc complet, în alte cazuri.

Dintre datele obiective de care dispunem astăzi pentru elucidarea mecanismului patogenic al hepatitei fulminante, rezultă că tipul B de virus hepatitic este implicat în imensa majoritate a producerii acestor cazuri (aproximativ 90%) însă *nu prin acţiunea citopatică directă a virusului, ci probabil pe baza unui răspuns imunologic particular, anormal, al organismului afectat, condiţionat de un defect genetic* (poate un anumit fenotip de HL-A).

În acest răspuns imunitar anormal, imaginat prima dată de *Almeida* şi *Waterson* (20) (vezi şi fig. 16), un rol important ar reveni *imunităţii umorale, prin producerea de anticorpi faţă de antigenul viral, în cantităţi excesiv de mari şi cu apariţie precoce*. Ca urmare, se formează complexe antigen-anticorp, care se depun în diferite ţesuturi şi organe (simptomele de tip „boala serului“) şi *mai ales în ficat, unde determină leziuni hepatice în sensul unei necroze masive şi brutale de tipul fenomenului Arthus*.

O serie de date pledează în acest sens. Astfel, în hepatita fulminantă s-au constatat *titruri joase de antigen* $HB_s$, sau chiar dispariţia acestora din sînge, concomitent cu scăderea complementului seric, ceea ce pledează pentru formarea de complexe imune cu rol patogenic în necroza hepatică. Date în acest sens au adus lucrările lui *Dudley* şi colab. (21), ca şi propriile noastre lucrări (22) şi, mai recent, ale lui *Woolf* şi colab. (23) şi ale lui *Trepo* şi colab. În cercetările noastre, pe 72 de cazuri de comă hepatică prin hepatită virală fulminantă, am constatat dispariţia antigenului $HB_s$ în timpul comei şi, în caz de recuperare, reapariţia ulterioară a antigenului, comparativ cu titrurile mari de antigen existent la bolnavii cu hepatită cronică şi, mai ales, la purtătorii aparent sănătoşi de antigen $HB_s$, *Woolf* şi colab., au constatat, concomitent cu o rată de dispariţie rapidă a antigenului $HB_s$, în cazurile de hepatită fulminantă, şi o apariţie precoce a anticorpilor la 41% din bolnavii respectivi (23).

Efectele biologice ale complexelor imune de antigen $HB_s$ + anticorpi specifici au fost obţinute şi pe animale.

După această concepţie, gradul de severitate a leziunilor hepatice este proporţional cu intensitatea producerii de anticorpi. În hepatita fulminantă, se realizează gradul maxim de producţie de anticorpi, rezultînd o reacţie antigen-anticorp, de tip anafilactogen, care la nivelul parenchimului hepatic provoacă o necroză masivă a hepatocitelor.

Apariţia precoce, în primele zile ale bolii, a acestei necroze şi în mod predominant la persoane tinere, probabil hiperergice, ar pleda, de asemenea, pentru această ipoteză. În acelaşi sens, s-ar explica şi *acţiunea terapeutică a corticosteroizilor, întotdeauna evidentă în formele severe de hepatită*, situaţii în care procesul imunopatologic are o desfăşurare mai puţin rapidă şi poate fi interceptat şi diminuat prin acţiunea corticosteroizilor. Ineficienţa acestora în forma fulminantă poate fi atribuită administrării lor prea tardive, faţă de ritmul rapid şi intensitatea reacţiei antigen-anticorp, deja încheiată prin formarea necrozei hepatice. Ne-am întrebat adesea dacă un efect terapeutic mai evident s-ar putea obţine prin administrarea directă a corticosteroizilor în circulaţia portă, prin intermediul venei ombilicale, şi realizarea astfel a unei concentraţii maxime a corticosteroizilor la nivelul ficatului afectat.

Un mecanism asemănător de sensibilizare este atribuit și necrozei hepatice fulminante, care apare la unele persoane după anestezia cu *halotan*, din cauza unor multiple expuneri anterioare, cu rol sensibilizant, ale persoanelor respective la acest anestezic.

*Morfologic*, ficatul în hepatita fulminantă prezintă o distrugere aproape completă a parenchimului organului. Descrierea aspectelor histologice este redată în capitolul *10*.

*Consecințele funcționale* ale necrozei masive hepatice sînt multiple, constînd din :

— tulburări metabolice, cu acumularea de substanțe toxice pentru creier ;

— tulburări ale echilibrului acidobazic și ale electroliților în sînge ;

— afectarea procesului de coagulare, prin reducerea sintezei de proteine, inclusiv a celor cu rol în coagulare ;

— encefalopatia hepatică și creșterea sensibilității cerebrale la anumiți factori agravanți ai tulburărilor de conștiență ;

— apariția insuficienței renale (sindromul hepatorenal), în stadiul final al insuficienței hepatice.

## TULBURĂRI METABOLICE

Scoaterea din funcție a ficatului afectează numeroase metabolisme, în care acesta este implicat.

*Metabolismul proteinelor* este profund tulburat, rezultînd atît aspecte de diminuare a sintezei unor proteine, importante pentru homeostazia organismului, cît și producția și acumularea de produse proteice degradate și toxice în special pentru sistemul nervos.

*Tulburările metabolismului acizilor aminați* se caracterizează printr-o creștere considerabilă a eliminărilor urinare a acestora și o creștere moderată în sînge. Importantă însă este generarea de *metaboliți toxici*. Se produc, astfel, și se acumulează derivați neurotoxici ai metioninei (care nu este toxică *per se*), ca : metilmercaptan, sulfoxid de metionină și dimetilsulfid de metionină. Rolul altor aminoacizi în dezvoltarea encefalopatiei hepatice este mai dificil de precizat, deși mulți aminoacizi sînt crescuți în sînge, în cursul insuficienței hepatice. Sînt implicați, în acest sens, unii produși de degradare ai triptofanului, prin acțiunea bacteriilor intestinale, *scatoli* și *indoli*, inadecvat conjugați de ficatul bolnav și care realizează concentrații mari în sînge, cu efect inhibant asupra respirației cerebrale. Tot în legătură cu metabolismul tulburat al triptofanului ar rezulta și o depresie a serotoninei cerebrale, cu rol de neurotransmițător (24).

De asemenea, cresc *fenolii liberi* și *acizii fenolici* (acidul parahidroxifenilacetic, în special), din cauza diminuării procesului lor de detoxifiere, urmînd o creștere a acțiunii lor toxice asupra creierului (25).

Cea mai importantă tulburare privește ciclul enzimatic al ureei în ficat și al sintezei de glutamină, din care rezultă o *creștere importantă a amoniacului*, în sînge și în lichidul cefalorahidian, care rezultă atît din metabolismul proteic endogen, cît și din amoniacul provenit din metabolizarea substanțelor azotoase din intestin, sub influența enzimelor bacteriene (aproximativ 4 g zilnic), sosit prin circulația portă. Importantă este creșterea amoniacului liber, care numai în această formă poate trece bariera hematoencefalică și pătrunde în L.C.R., proces favorizat îndeosebi de alcaloză. Excesul de amoniac determină intoxicația neuropsihică,

printr-un mecanism încă neclarificat, cel mai plauzibil fiind acela al interferării metabolismului energetic cerebral (24). Glutamina, produsul final al dezintoxicației amoniacale cerebrale, crește la 10—30 mg% în lichidul cefalorahidian al bolnavilor cu comă hepatică.

*Hiperamoniemia,* care ajunge la valori mari (peste 500 mcg%), constituie, neîndoielnic, un factor important în inducerea comei hepatice; acest rol apare mai evident în encefalopatia portală din ciroza hepatică, în care intoxicația amoniacală este ușor de apreciat.

*Amoniemia este crescută și în marea majoritate a cazurilor de hepatită virală fulminantă,* existînd — în general — un paralelism net între gradul amoniemiei și intensitatea tulburărilor neuropsihice (13). Intoxicația amoniacală nu este singurul factor patogenic important. Coma hepatică, mai ales aceea din hepatita fulminantă, este o problemă mult mai complexă, multifactorială, în care intervin și se sumează numeroși factori, cu efect neurotoxic, unii cunoscuți și alții încă necunoscuți.

Astfel, recent, s-a arătat că un alt factor neurotoxic, *alfacetoglutaramatul* (un produs de metabolism intermediar al glutaminei) este crescut constant în lichidul cefalorahidian al bolnavilor cu comă hepatică. Acest produs se formează în L.C.R. (nu este crescut în sînge) și creșterea lui în L.C.R. prezintă și o valoare de diagnostic (26). Inoculat în ventriculii cerebrali la șobolani, determină modificări neurologice.

*Metabolismul h i d r o c a r b o n a t e l o r* este, de asemenea, profund tulburat în insuficiența hepatică acută. *Hipoglicemia* constituie un aspect proeminent și clasic al insuficienței hepatice fulminante, din cauza scăderii glicogenului hepatic și alterării funcției hepatice. Hipoglicemia este tenace și se cunosc cazuri cînd persistă, deși se administrează pînă la 2 000 g de glucoză zilnic (27). Hipoglicemia este responsabilă de numeroase simptome neurologice: confuzia mintală, delir, convulsii, semne de focar, spasm decerebrat și comă. Valori ale glicemiei de 30—70 mg% sînt frecvente în insuficiența hepatică acută (28).

Tulburări importante apar și în metabolismul intermediar al hidrocarbonatelor. Astfel, pe lîngă creșterea acidului alfacetoglutaric, în insuficiența hepatică acută cresc și *acidul lactic* și *acidul piruvic* în sînge (29, 30), precum și în L.C.R. Produsele de metabolism ale acidului piruvic, ca *acetoina* și *2-3-butil-n-glicolul* sînt, de asemenea, crescute (31).

Faptul că metabolismul intermediar al hidrocarbonatelor este constant și profund alterat, explică imposibilitatea corectării tulburărilor nervoase din coma hepatică, prin simpla administrare de glucoză pe cale intravenoasă.

## TULBURĂRI ALE ECHILIBRULUI ACIDOBAZIC ȘI ELECTROLITICE

În insuficiența hepatică fulminantă, se dezvoltă o *alcaloză respiratorie* (prin hiperventilație), completată apoi și de o *alcaloză metabolică* (prin producția renală crescută de amoniu), devenind astfel o alcaloză mixtă. Această tulburare a echilibrului acidobazic contribuie la accentuarea encefalopatiei în coma hepatică, favorizînd difuziunea în țesuturi și în L.C.R. a substanțelor ionizabile, ca *amoniu liber* ($NH_3$). Diferiți autori au demonstrat creșterea paralelă a alcalozei și a amoniemiei în cursul comei hepatice (32, 33, 34). Preterminal, apare o *acidoză metabolică,* cu acumulare

excesivă de acid lactic (27). Determinări repetate ale echilibrului acidobazic sînt importante în cadrul unei terapeutici de corectare.

*Hipopotasemia* este prezentă precoce și frecvent, chiar fără un exces de diureză, și este agravată de diuretice. Hipopotasemia trebuie strict corectată, deoarece stimulează producția renală de amoniu, contribuind astfel la creșterea amoniemiei și la agravarea comei (27).

*Hiponatremia*, deși uzual nu este severă, poate fi agravată prin hiperhidratare cu soluții injectabile, contribuind la simptomatologia nervoasă: stare confuzională, asterixis etc.

### TULBURĂRI DE COAGULARE

Ficatul este sursa majoră a mai multor factori de coagulare : I, II, V, VII, IX și X, dintre care pentru protrombină și proconvertină deține sinteza exclusivă (pentru factorii II, VII, IX și X sinteza este dependentă de prezența vitaminei K). Timpul de înjumătățire al acestor factori este scurt de 1—3 zile, iar factorul VII dispare din plasmă în 3—5 ore, ceea ce este important pentru explicația deteriorării rapide a procesului de coagulare în insuficiența hepatică acută din hepatita fulminantă.

Ținînd seama de rolul fundamental al ficatului, în sinteza acestor factori de coagulare, este firesc ca în insuficiența hepatică acută procesul de coagulare să fie profund alterat și să apară frecvent un *sindrom hemoragic*, direct proporțional cu masivitatea necrozei hepatice. Hemoragii gastrointestinale de intensități diferite apar în peste 2/3 din cazuri.

Așa cum am arătat în subcapitolul anterior („Forma severă a hepatitei virale"), folosirea *testelor de coagulare* informează obiectiv și precoce asupra extinderii necrozei hepatice, precum și asupra tendinței imediate a procesului : necroză extensivă cu evoluție letală sau mai puțin extinsă și tendință la regenerare, avînd o *mare valoare pentru prognosticul imediat* (7, 8, 9, 10, 11, 12). O concentrație a complexului protrombinic (timpul Quick) sub 10% anunță o evoluție letală, aproape inexorabilă.

În insuficiența hepatică acută, apar și modificări caracteristice pentru *coagularea intravasculară diseminată*. Pentru acest sindrom de coagulopatie de consum pledează : trombocitopenia (în prezența unei măduve osoase normale), creșterea unor produse circulante de degradare a fibrinei și dispariția rapidă din plasmă a fibrinogenului marcat radioactiv. Un timp de coagulare a trombinei de peste 5 secunde și o scădere marcată a fibrinogenului constituie semne tipice pentru o stare de coagulare intravasculară. Sînt autori care consideră acest sindrom ca frecvent în insuficiența hepatică acută, fiind și partizani ai terapiei cu heparină (35, 36, 37), în timp ce alții îl găsesc rar (38, 13), și nu văd un beneficiu terapeutic în folosirea heparinei.

Patogenia sindromului hemoragic din hepatita fulminantă este deci complexă și necesită o explorare atentă de laborator, în fiecare caz în parte.

### MECANISMUL ENCEFALOPATIEI HEPATICE

Suferința sistemului nervos central în insuficiența hepatică acută din hepatita fulminantă (coma hepatică) este determinată de *tulburările metabolice* expuse mai sus (biochimice, funcționale) și nu unor modificări structurale, morfologice, ale creierului. Astfel de *anormalități morfologice*, manifestate prin semne

de focar (hemipareză etc.) s-au notat excepţional în coma prin hepatită fulminantă (uneori determinate de hipoglicemia accentuată). Modificări morfologice apar adesea în *hepatopatiile cronice*, sub forma de aspecte anormale în *astrocite* (modificări Alzheimer, tip I şi II). Nu sînt probe de existenţa unei encefalite virale, deşi hepatita virală fulminantă prezintă diferite afectări organice, în sensul unei boli sistemice, aşa cum o consideră unii autori (39).

Recent, a atras atenţia prezenţa unui *edem cerebral accentuat*, la aproximativ 1/3 din bolnavii cu formă fulminantă a hepatitei, adesea conducînd la angajări ale cerebelului sau la hernieri uncale şi moarte. Această complicaţie, însoţită de creşterea presiunii intracraniene mai frecventă în comele la tineri, nu a putut fi pusă în legătură cu un dezechilibru hidroelectrolitic şi nici nu pare să răspundă la tratamentul cu corticoizi, cu diuretice (27) sau cu glicerol (40).

În *concluzie*, datele actuale pledează pentru a considera coma hepatică ca o comă metabolică, în care intervin *mai mulţi factori*, care acţionează ca toxine cerebrale şi afectează metabolismul cerebral, în felul următor :

— *Amoniul*, crescut în sînge şi în L.C.R., realizează o intoxicaţie amoniacală a sistemului nervos central şi afectează metabolismul cerebral, prin interferarea ciclului acidului citric la sediul detoxifierii amoniacale. Se pare că anumite arii cerebrale răspund variabil la acţiunea acestuia.

Afectarea metabolismului energetic cerebral este confirmată şi de observaţiile, după care hipertermia şi hipoxia amplifică toxicitatea amoniacală în coma hepatică. Administrarea de oxigen apare astfel necesară în terapia acestei come.

— Anumiţi *acizi graşi cu lanţuri scurte* (butiric, valeric, octanoic) realizează, în concentraţii mari, o acţiune neurotoxică, împiedicînd fosforilarea oxidativă. Efectul lor sedativ se explică printr-o acţiune directă, toxică, asupra membranei neuronale sau sinoptice, precum şi probabil, prin legarea unor neurotransmiţători cerebrali (serotonina şi dopamina) în sinaptosome, acţionînd astfel ca „falşi neurotransmiţători“ (24).

— Anumiţi *aminoacizi cu acţiune toxică* şi derivaţii lor, variate amine biogene (octopamina), precum şi indolii şi scatolii (produşi de degradare intestinală ai triptofanului) participă de asemenea, în geneza comei hepatice.

La aceştia, se adaugă — probabil — şi alţi factori, care rămîn de precizat, precum şi o *sensibilitate mărită a creierului* la anumiţi factori, care precipită sau agravează tulburările de conştienţă şi deci coma (hipoxia, sedative, infecţii etc.), aşa cum rezultă din experienţa clinică. O prezentare sinoptică a acestor factori este redată mai departe.

## SIMPTOMATOLOGIE

Insuficienţa hepatică din hepatita virală fulminantă are un caracter *supraacut*, atît ca rapiditate de instalare, cît şi ca intensitate a simptomelor. Ritmul de desfăşurare al catastrofei metabolice (biochimice) este atît de rapid, încît stadiul iniţial de precomă scapă unui examen clinic curent, şi numai o explorare minuţioasă şi repetată — de mai multe ori pe zi — poate surprinde acele semne şi simptome, care anunţă preludiul clinic şi biochimic al acestei forme de hepatită virală cu evoluţie fulminantă.

*Simptome şi semne de alarmă.* Asupra acestor simptome şi semne iniţiale am stăruit la

descrierea formei severe (vezi cap. 14).

În esență, semnele clinice sînt următoarele: persistența și accentuarea tulburărilor digestive și a febrei, icter intens, apariția sindromului hemoragic, scăderea matității hepatice și — mai ales — o *simptomatologie neuropsihică discretă*, care nu frapează, și din această cauză trebuie căutată. Această simptomatologie neuropsihică constă din: nervozitate, neliniște, agitație, tulburări de vorbire și unele bizarerii de comportament, insomnie sau tendință la somnolență, inversarea ritmului de somn, astenie intensă pînă la adinamie.

Un semn neurologic, caracteristic pentru insuficiența hepatică, este *flapping tremor* sau *asterixis*, care constă din fine mișcări involuntare ale degetelor, sub forma de deviații laterale, și de flexie-extensie ale articulațiilor metacarpofalangiene și ale pumnului, și care se văd mai bine dacă se țin brațele în extensie, cu degetele separate. Studii electromiografice au arătat că această manifestare este în legătură cu absențe electrice în mușchii contractanți (41), exprimînd o suferință a substanței reticulate din trunchiul cerebral, în cadrul tulburărilor metabolismului cerebral.

Un alt semn caracteristic de insuficiență hepatică acută este și *foetor hepaticus*, acel miros caracteristic, dulceag și particular, de „ficat crud", pe care îl exală bolnavii în această situație. S-a demonstrat că acest miros particular se datorește eliminării masive, prin aerul expirat, de *indoli* și *mercaptani*, insuficient metabolizați de ficatul suferind. Prin administrarea de metionină sau de proteine acest *foetor* se accentuează, în timp ce antibioticele orale îl diminuă, atestînd astfel rolul bacteriilor intestinale în producerea de mercaptan (42).

Dintre semnele de laborator utile, prin orientarea pe care ne-o dă în această perioadă, *testele de coagulare sînt cele mai reprezentative*, arătînd modificări precoce și al căror grad de modificare exprimă obiectiv gravitatea insuficienței hepatice prezente, dar clinic abia sesizabile sau insesizabile. Așa cum am arătat, o concentrație a protrombinei sub 50% constituie în hepatita virală acută un semnal de alarmă; dacă scăderea continuă, coma devine iminentă.

*Amoniemia* și *electroencefalograma* pot prezenta (neobligatoriu) modificări patologice. *Testele enzimatice* sînt mult crescute, fără a prezenta ceva caracteristic pentru această formă clinică. *Leucograma* prezintă o leucocitoză cu neutrofilie, aspect neobișnuit în hepatita virală, dar care apare frecvent în formele severe și fulminante, cu mare necroză hepatică.

*Simptomatologia comei instalate.* Trecerea de la simptomatologia inițială, de alarmă, a hepatitei fulminante la simptomatologia majoră și dominantă de *encefalopatie hepatică* — coma hepatică instalată — se face rapid, ca o schimbare bruscă de scenă. În această perioadă, tabloul clinic este dominat de simptomatologia neuropsihică, care exprimă suferința creierului prin acțiunea variaților factori toxici asupra metabolismului cerebral, ca urmare a necrozei masive hepatice și a tulburărilor metabolice care rezultă.

Tabloul clinic care rezultă este impresionant și a frapat de mult timp pe vechii clinicieni, care îl denumeau *„la folie hépatique"*.

*Tabelul X*

**Stadiile comei hepatice**

| Stadiul | Starea psihică | Tremor | EEG |
|---|---|---|---|
| I | Stare de excitație psihică<br>Dezorientare; confuzie ușoară<br>Vorbire neclară<br>Scăderea ideației<br>Tulburări în ritmul somnului<br>Reflexe prezente | Prezent, ușor (tremurături fine ale mîinilor) | Fără modificări |
| II | Stare de confuzie accentuată; somnolență; incoerență<br>Halucinații; bizarerii; delir<br>Reflexe păstrate ca și controlul sfincterelor | Prezent | Anormală |
| III | Comă excitabilă<br>Doarme tot timpul, dar poate fi trezit<br>Vorbire incoerentă<br>Sindrom piramidal (rigiditate musculară, rotația internă a brațelor) | Prezent (dacă cooperează) | Totdeauna anormală (mari modificări) |
| IV | Comă profundă, nu poate fi trezit<br>La început răspunde la stimuli dureroși, în stadiul final nu<br>Incontinență de urină și de fecale | Nu poate fi pus în evidență | Idem |

Accentuarea continuă a simptomatologiei neuropsihice a permis statuarea unor criterii pentru împărțirea pe grade de intensitate a comei hepatice rezultate (encefalopatia hepatică). Diferiți autori, folosind aceste criterii au făcut variate împărțiri ale comei în trei stadii de *Markoff* (43), în 4 stadii de *Ch. Trey* (44) sau în 5 stadii de *Abouna* (45).

În tabelul X, redăm împărțirea comei hepatice în 4 stadii după *Trey*, cu completări, care este cea mai folosită.

La simptomatologia neuropsihică, se adaugă o serie de semne clinice și paraclinice.

*Icterul*, deja prezent, se intensifică. În cazuri rare, de necroză supraacută, icterul poate fi discret și exitusul foarte rapid.

*Ficatul* se reduce ca dimensiuni, matitatea hepatică scăzînd, pe măsura accentuării necrozei hepatice, la 3—5 cm. De observat că meteorismul abdominal poate masca dimensiunile reale hepatice („ficat nepercutabil"). Reducerea dimensiunilor ficatului se face surprinzător de rapid, în 12—48 de ore, constituind un element important de prognoză.

*Sindromul hemoragic*, constituit din epistaxis, peteșii și mai ales hemoragii digestive difuze („în pînză"), sub formă de vărsături negricioase („în zaț de cafea") sau de melenă, este prezent în 2/3 din cazuri. Prezența de sînge în intestin constituie — ca substrat de substanțe azotoase supraadăugate și generatoare de amoniac — un factor de agravare pentru encefalopatia hepatică.

La aceste simptome clinice, se adaugă *semne caracteristice de laborator*:

— testele de citoliză hepatică intens pozitive;

— testele de coagulare profund alterate (concentrația protrombinei sub 30%, chiar 10%!);

— tulburări metabolice : hipoglicemie, creşterea amoniemiei şi creşterea glutaminei în L.C.R. (semn caracteristic de comă hepatică) (46) ;

— tulburări electrolitice şi de echilibru acidobazic (hipopotasemie, hiponatremie, alcaloză) ;

— uneori, semne de coagulare intravasculară diseminată (trombocitopenie, scăderea concentraţiei de fibrinogen).

În stadiul al IV-lea al comei, apare *acidoza* şi se instalează *insuficienţa renală*, cu azotemie crescîndă, oligurie şi anurie. Patogenic, se apreciază că este determinată de factori prerenali şi de necroză tubulară, la care se adaugă şi o insuficienţă renală funcţională, prin dezordini electrolitice (47). În producerea insuficienţei renale, ca şi a diatezei hemoragice mai intervin, după unele cercetări, şi *endotoxemia constatată în coma hepatică*, rezultată din absorbţia endotoxinelor bacteriilor gramnegative din intestin, insuficient neutralizate de ficatul lezat (48). Uremia agravează coma şi diateza hemoragică, iar nivelul mare de bilirubină şi de săruri biliare devin toxice pentru metabolismul celular, completînd tabloul terminal al comei hepatice.

### FACTORI FAVORIZANŢI. COMPLICAŢII

Experienţa a arătat că encefalopatia din bolile severe hepatice poate fi precipitată sau agravată de o serie de *f a c t o r i   f a v o r i z a n ţ i* (hipoxie, sedative, infecţii, hemoragii), a căror acţiune nocivă este bine suportată de un ficat normal. În situaţia patologică, de boală hepatică, creierul prezintă o sensibilitate crescută faţă de acţiunea acestor factori, care deprimă nivelul de conştienţă şi precipită sau agravează coma. Aceşti factori sînt următorii :

— *Hemoragia gastrointestinală* acţionează nociv prin mai multe mecanisme, atît printr-un aport mărit de substanţe azotoase în intestin (15—20 g de proteine la 100 ml de sînge), cu creşterea producţiei de *amoniu*, cît şi prin *hipoxia* şi *hipovolemia* consecutive, cu implicaţii asupra funcţiei renale (oligurie).

— *Sedativele* (opiacee, barbiturice, fenotiazine) sînt periculoase, acţionînd direct pe creier şi accentuînd coma şi hipoxia. Numai diazepamul şi scopolamina sînt mai puţin nocive, putînd fi folosite, în caz de strictă necesitate, în coma agitată.

— *Infecţiile intercurente* acţionează complex, accentuînd catabolismul tisular, aducînd noi toxine şi potenţînd intoxicaţia amoniacală, prin hipertermie şi hipoxie.

— *Diureticele* pot declanşa sau agrava tulburările hidroelectrolitice şi ale echilibrului acidobazic, agravînd *alcaloza hipopotasemică*, care favorizează penetraţia amoniului în creier. De asemenea, o diureză puternică poate duce la hipovolemie şi la oligurie cu creşterea azotemiei. Acetazolamida (*Ederen*, Diamox, Fonurit) poate crea o hipopotasemie pronunţată cu agravarea comei.

— *Constipaţia* favorizează — prin staza intestinală — producţia şi absorbţia de amoniu.

*C o m p l i c a ţ i i.* Unii dintre factorii enumeraţi pot fi consideraţi că acţionează ca veritabile complicaţii : *hemoragia digestivă, suprainfecţiile bacteriene, insuficienţa renală*.

Astfel, *infecţiile bacteriene* — bronhopneumonii de aspiraţie, septicemii cu bacili gramnegativi, septicemii „de cateter" — survin frecvent în coma hepatică din hepatita fulminantă şi agravează notabil prognosticul. Din 105 bolnavi cu insuficienţă hepatică fulminantă,

Tabelul XI

**Criterii de diferențiere între coma hepatică prin hepatită virală și coma prin ciroză hepatică**

| Criterii | Coma hepatică prin hepatită virală | Coma hepatică prin ciroză hepatică |
|---|---|---|
| *Vîrsta* | Predomină la tineri | Predomină la vîrstnici |
| *Starea anterioară a ficatului* | Integră (de obicei) | Insuficiență hepatică cronică (ficat cirotic) |
| *Debutul comei* | Brusc, uneori brutal, aparent neașteptat | Instalare treptată |
| *Factori favorizanți și precipitanți* | Lipsesc, sau au un rol minor | Rol important : — substanțe proteice în intestin (cresc amoniemia) ; — infecții ; — sedative ; — medicamente hepatotoxice etc. |
| *Dimensiunile ficatului* | Scad rapid | Ficat staționar |
| *Teste de citoliză* | Mult crescute | Moderat crescute |
| *Amoniemia* | Crescută (neobligatoriu) | Mult crescută |
| *Factori de coagulare* | Afectați intens și în sens de agravare | Afectați constant și durabil |
| *Evoluție* | Rapidă, dramatică spre exitus în 80 — 95% din cazuri<br>Episod unic | Episod repetabil de mai multe ori în cursul cirozei și reversibil („stupor episodic"). Excepție : stadiul final al cirozei |
| *Prognostic* : | | |
| a) imediat | Extrem de grav | Grav |
| b) îndepărtat | Mai bun (recuperarea poate fi completă) | Foarte grav |

îngrijiți într-un centru special din Londra *(liver unit)*, 39 au dezvoltat infecții bacteriene (demonstrate bacteriologic) și mulți din aceștia au murit din această cauză (49).

Alte complicații : *edemul cerebral* (apare în 1/3 din cazuri) și *insuficiența renală* (descrisă mai sus) și *insuficiența respiratorie.*

## DIAGNOSTIC

Diagnosticul formei fulminante a hepatitei virale nu este dificil, decît — poate — prin elementul surpriză, precum și prin unele probleme de diagnostic diferențial, pe care le pune cu insuficiența hepatică acută, determinantă de alte cauze (tabelul IX), și prin diferențierea de coma exogenă din ciroza hepatică.

Apariția bruscă a semnelor de insuficiență hepatică acută, la un bolnav cu hepatită virală, de obicei tînăr, în primele 7—14 zile de boală și agravarea în ritm rapid catastrofic, constituie argumente decisive pentru hepatita fulminantă.

Diferențierea trebuie făcută cu tabloul de insuficiență hepatică acută provocat de alte cauze specificate în tabelul IX.

Astfel, *insuficiența hepatică acută, provocată de toxice diferite,* luate ca medicament (paracetamol), dar supradozate sau cumulate prin tratament prelungit, sau de toxice hepatice ingerate în scop abortiv, pot genera starea de comă hepatică, care poate fi diferențiată de coma prin hepatita virală, după anamneză și evoluție.

Tabelul XI

**Criterii de diferențiere între coma hepatică prin hepatită virală și coma prin ciroză hepatică**

| Criterii | Coma hepatică prin hepatită virală | Coma hepatică prin ciroză hepatică |
|---|---|---|
| *Vîrsta* | Predomină la tineri | Predomină la vîrstnici |
| *Starea anterioară a ficatului* | Integră (de obicei) | Insuficiență hepatică cronică (ficat cirotic) |
| *Debutul comei* | Brusc, uneori brutal, aparent neașteptat | Instalare treptată |
| *Factori favorizanți și precipitanți* | Lipsesc, sau au un rol minor | Rol important : — substanțe proteice în intestin (cresc amoniemia) ; — infecții ; — sedative ; — medicamente hepatotoxice etc. |
| *Dimensiunile ficatului* | Scad rapid | Ficat staționar |
| *Teste de citoliză* | Mult crescute | Moderat crescute |
| *Amoniemia* | Crescută (neobligatoriu) | Mult crescută |
| *Factori de coagulare* | Afectați intens și în sens de agravare | Afectați constant și durabil |
| *Evoluție* | Rapidă, dramatică spre exitus în 80 — 95 % din cazuri. Episod unic | Episod repetabil de mai multe ori în cursul cirozei și reversibil („stupor episodic"). Excepție : stadiul final al cirozei |
| *Prognostic :* | | |
| a) imediat | Extrem de grav | Grav |
| b) îndepărtat | Mai bun (recuperarea poate fi completă) | Foarte grav |

îngrijiți într-un centru special din Londra *(liver unit)*, 39 au dezvoltat infecții bacteriene (demonstrate bacteriologic) și mulți din aceștia au murit din această cauză (49).

Alte complicații : *edemul cerebral* (apare în 1/3 din cazuri) și *insuficiența renală* (descrisă mai sus) și *insuficiența respiratorie.*

## DIAGNOSTIC

Diagnosticul formei fulminante a hepatitei virale nu este dificil, decît — poate — prin elementul surpriză, precum și prin unele probleme de diagnostic diferențial, pe care le pune cu insuficiența hepatică acută, determinantă de alte cauze (tabelul IX), și prin diferențierea de coma exogenă din ciroza hepatică.

Apariția bruscă a semnelor de insuficiență hepatică acută, la un bolnav cu hepatită virală, de obicei tînăr, în primele 7—14 zile de boală și agravarea în ritm rapid catastrofic, constituie argumente decisive pentru hepatita fulminantă.

Diferențierea trebuie făcută cu tabloul de insuficiență hepatică acută provocat de alte cauze specificate în tabelul IX.

Astfel, *insuficiența hepatică acută, provocată de toxice diferite,* luate ca medicament (paracetamol), dar supradozate sau cumulate prin tratament prelungit, sau de toxice hepatice ingerate în scop abortiv, pot genera starea de comă hepatică, care poate fi diferențiată de coma prin hepatita virală, după anamneză și evoluție.

*Icterul grav de sarcină* cu ficat gras și tablou de mare insuficiență hepatică (sindromul Sheehan) se diferențiază de hepatita virală fulminantă, deoarece prezintă teste de citoliză (TGP și TGO) normale și un aspect histologic de steatoză spongioasă a ficatul (50,51,52,53) (vezi și cap. *18*).

Pentru diferențierea de *alte come metabolice* (prin tulburări electrolitice, diabetică, uremică), come infecțioase (prin encefalită, septicemii) sau come prin accidente vasculare, pe lîngă examenul clinic, testele de citoliză hepatică, testele de coagulare și creșterea glutaminei în L.C.R., clarifică diagnosticul.

De asemenea, coma hepatică prin hepatită virală trebuie diferențiată de *coma prin ciroză hepatică,* de importanță practică pentru orientarea tratamentului și formularea prognosticului. Criteriile deosebitoare sînt prezentate în tabelul XI.

## EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Evoluția hepatitei virale fulminante netratată este aproape inevitabil letală. Cu un tratament intensiv, în centre speciale, se obține o scădere a mortalității la 70—80% (54). Grupul de studiu al insuficienței hepatice acute din Boston condus de *Trey,* a comunicat o mortalitate de 77,5%, care crește la 94,9% în cazurile netratate intensiv. Evoluția este mai bună la copii, la care proporția de recuperare se situează la 30—50%. După *Trey,* supraviețuirea într-un grup de 284 bolnavi cu hepatită fulminantă (stadiu IV de comă) a fost următoarea, după grupe de vîrste (44) :

— între 0 și 14 ani — 34,2% recuperare ;
— între 15 și 44 de ani — 22,1% recuperare ;
— peste 45 de ani — 5% recuperare.

Aceste date de recuperare, care sînt net în favoarea vîrstei tinere, trebuie puse în legătură cu puterea de regenerare a ficatului, mult mai mare la această vîrstă.

Pentru prognosticul imediat (vezi capitolul *22*), constituie criterii de mare gravitate : intensitatea tulburărilor nervoase, amoniemia mult crescută, scăderea marcată a factorilor de coagulare, apariția de complicații : infecții, hemoragii intestinale, insuficiența respiratorie și renală.

*Caroli* și colab. (14) și *Scotto* și colab. (55) au aplicat metoda histochimică a lui *Chalkley,* pentru a aprecia proporția de parenchim hepatic restant. Dacă acesta este sub 20%, prognosticul este extrem de defavorabil, cu exitus lethalis aproape inevitabil.

## HEPATITA VIRALĂ SUBACUTĂ

În unele cazuri, hepatita virală de tip B evoluează ca un proces de necroză hepatică submasivă, cu mers subacut — dar progresiv — fie spre insuficiență hepatică acută și exitus în cîteva săptămîni, fie spre ciroză hepatică precoce, foarte rar avînd o evoluție favorabilă. Această formă clinică, cu prognostic foarte grav, era cunoscută mai înainte sub următoarele denumiri : distrofie subacută hepatică, atrofie subacută, ciroză atrofică subacută.

În perioada inițială, aspectul bolii poate fi comun, fără a trăda gravitatea evolutivă ulterioară ; alteori, prezintă de la început un aspect sever, care se prelungește, sub forma unei agravări treptate, pînă la comă. Ficatul este mărit și consistent, splina este mărită, existînd tendința de retenție hidrică (ascită). Semnele biochimice reflectă insuficiența hepatică progresiv agravantă : teste de citoliză pozitive, alterarea

profundă a testelor de coagulare și inversarea raportului albumină/globulină. Decesul survine în cîteva săptămîni sau luni de la debutul bolii, ficatul prezentînd aspecte variate și de tranziție între necroza subacută și ciroza postnecrotică precoce, în legătură și cu durata evoluției.

## BIBLIOGRAFIE


1. **Gavrilă I.** și colab. — Cîteva probleme de clinică a hepatitei epidemice, Viața med., 1956, 3, 45.
2. **Köppich Fr.** — Hepatita epidemică, Ed. de Stat, București, 1953.
3. **Lupu Marina** — Forme grave de hepatită virală, Lucrare de diplomă, I.M.F., București, 1974.
4. **Alexandru Paulina** — Prognosticul formelor clinice severe de hepatită virală, Lucrare de diplomă, I.M.F., București, 1974.
5. **Chiriță Carmen** — Hepatita acută virală la vîrstnici, Lucrare de diplomă, I.M.F., București, 1975.
6. **Stan D.** — Incidența hepatitei de tip B în 1973 în Clinica de boli infecțioase din București, Lucrare de diplomă, I.M.F., București, 1974.
7. **Roman L.** — Probele de coagulare și investigația funcțională hepatică, Ed. medicală, București, 1956.
8. **Bușilă Vl.** și colab. — Semnificația patogenică și diagnostică a probelor de coagulare în hepatitele acute și cronice, Stud. Cercet. Ști. med. (Timișoara), 1962, 1—2, 129.
9. **Păun L., Armașu V.** — La valeur de la concentration de protrombine dans le pronostic des formes sevères de l'hépatite virale, Congr. de boli infecțioase, Velke Karlovice (C.S.R.), 19—27.IX.1972, (vol.).
10. **Voiculescu M., Păun L., Vasiliu Petra, Pîrlea Paula** — Valoarea probelor de coagulare în prognosticul formelor severe de hepatită virală, Congr. de boli infecțioase, București, 28—30.IX.1973.
11. **Makarenko K. K.** — (Importanța probei pentru convertină în perioada inițială a bolii Botkin), Pediatrya, 1961, 5, 23.
12. **Kapetanaki K. G.** — (Importanța proconvertinei în boala Botkin), Sovetsk. Med., 1959, 9, 51.
13. **Păun L.** — Insuficiența hepatică acută, Ed. medicală, București 1975.
14. **Caroli J.** și colab. — Eléments du pronostic au cours des coma par atrophie hépatique aiguë, Presse med., 1971, 11, 463.
15. **Trey C., Davidsohn S.** — In: „Progress in liver diseases“ (sub red. Popper H., Schaffner F.), vol. III, Grune & Stratton Inc., New York, 1970.
16. **Lepore M. J.** și colab. — Plasmapheresis with plasma exchange in hepatic coma. Fulminant viral hepatitis as a systemic disease, Arch. intern. Med., 1972, 129, 901.
17. **Caroli J.** și colab. — Quel est l'état actual des possibilités therap. dans les ictères graves, Presse med., 1968, 14, 673.
18. **Kassur B.** și colab. — $HB_sAg$ and HB antibody in fatal acute hepatitis cases, VI-th International Congress of infect. and parasit. dis., Varșovia, 23—27.IX.1974.
19. **Voiculescu M., Păun L., Dancu I., Pavlovici Maria** — Exsanguinotransfuzia în tratamentul insuficienței hepatice acute severe apărută în cursul hepatitei virale, Med. interna, București, 1973, 8, 981.
20. **Almeida June, Waterson A.** — Immune complexes in hepatitis, Lancet, 1969, II, 983.
21. **Dudley J. F.** și colab. — Relationship of H.A.A. to acute and chronic liver injury, Lancet, 1971, II, 1.
22. **Voiculescu M., Păun L., State Doina, Dancu I.** — $HB_sAg$ in hepatic coma of acute viral hepatitis, Com. la al VI-lea Congr. intern. de patol. infect., Varșovia, 23—27.IX.1974 (vol.), p. 328.
23. **Woolf L. I.** și colab. — Enhanced $HB_sAg$ production in pathogenesis of fulminant viral hepatitis type B, Brit. med. J., 1976, II, 669.
24. **Schenker St.** și colab. — Hepatic encephalopaty. Current status, Gastroenterology, 1974, 66, 121.
25. **Müting D.** și colab. — Die Klinische Bedeutung der freien Serumphenole bei Leberkrankheiten, Med. Welt (Stuttg.), 1971, 22, 358.
26. **Vergara F.** și colab. — Alfa-Ketoglutaramate, a neurotoxic agent in hepatic coma, Clin. Res., 1973, 21, 723.
27. **Scharschmidt B.** — Approaches to the management of fulminant hepatic failure, Med. Clin. N. Amer., 1975, 59, 4, 927.

28. **Opolon P.** și colab. — Ictères graves par necroze hépatique aiguë, Rev. med.-chir., Mal Foie, 1969, 44, 251.
29. **Gavrilă I.** și colab. — Acidul piruvic în bolile hepatice, Viața med., 1972, 20, 937.
30. **Berry M. N.** — The liver and lactic acidosis, Proc. roy. Soc. Med., 1967, 60, 1 260.
31. **Gioanini P.** și colab. — Osservazioni col comportamento di alcuni metaboliti dell'acido piruvico nel sangue di pazienti con epatite virale, Minerva med., 1969, 60, 524.
32. **Armașu V., Păun L., Dancu I.** — Relations betwen the modifications of acid-base balance and amoniemia in acute hepatic insufficiency in viral hepatitis, VI-th Intern. Congr. infect., and parasit. dis., Varșovia, 23—27.IX. 1974.
33. **Baron T.** și colab. — Disturbances in the acid-baze balance in the therapy of hepatic coma, Przegl. lek., 1970, 2, 697.
34. **Hadchouel P.** și colab. — Ammoniémie et équilibre acidobasique au cours de l'atrophie aiguë du foie, Rev. med, chir. Mal. Foie, 1969, 44, 6, 291.
35. **Rake O. M.** și colab. — Intravascular coagulation in acute hepatic necrosis, Lancet, 1970, I, 533.
36. **Wiliams R.** — Problems of fulminant hepatic failure, Brit. med. Bull., 1972, II, 114.
37. **Flute P. T.** — Haemostasis in fulminant hepatic failure, Brit. med. J., 1971, I, 215.
38. **Hilebrand R.** și colab. — Significance of intravascular coagulation and fibrinolysis in acute hepatic failure, Scand. J. Gastroent., 1973, 8, suppl. 19, 133.
39. * * * — Is fulminant viral hepatitis a systemic disease ? J. Amer. med. Ass., 1973, 223, 1 038.
40. **Record C. O.** și colab. — Glycerol therapy for cerebral oedema complicating fulminant hepatic failure, Brit. med. J., 1975, II, 540.
41. **Leavitt S., Tyler R.** — Studies in asterixis, Arch. Neurol. (Chic.), 1964, 10, 360.
42. **Phear E. A.** și colab. — Methionine toxicity in liver disease and its prevention by clortetracycline, Clin. Sci., 1950, 15, 93.
43. **Markoff N.** — Laboratorium diagnostik des Leber koma, Dtsch. med. Wschr., 1965, 90, 922.
44. **Trey Ch.** și colab. — Parameters influencing survival in the first 318 patients reported to the fulminant hepatic failure surveillance study, Gastroenterology, 1970, 58, 306.
45. **Abouna G. M.** și colab. — Experience of hepatic failure by intermitent liver hemoperfusions, Surg. Gynec. Obstet., 1973, 137, 741.
46. **Hourani B. T.** și colab. — Cerebrospinal glutamine as a measure of hepatic encephalopaty, Arch. intern. Med., 1971, 127, 1 033.
47. **Wilkinson S.** și colab. — Frequency and type of renal and electrolyte disordes in fulminant hepatic failure, Brit. med. J., 1974, I, 186.
48. **Wilkinson S.** și colab. — Relation of renal impairment and haemorrhagic diathesis to endotoxemia in fulminant hepatic failure, Lancet, 1974, I, 521.
49. **Bailey J. R.** și colab. — Metabolic inhibition of polymorphonuclear leucocytes in fulminant hepatic failure, Lancet, 1976, I, 1 162.
50. **Laroche Cl.** și colab. — Steatose aiguë du foie au cours de la grossèsse (syndrom Sheehan), Presse med., 1969, 77, 279.
51. **Schaffer A., Goudeau P.** — À propos des ictères de la grossesse, Gaz. méd. Fr., 1968, 75, 681.
52. **Eisenburg J.** — Ikterus während der Schwangerschaft., Münch. med. Wschr., 1971, 48, 1 609.
53. **Voiculescu M.** — Icterul în sarcină, Viața med., 1970, 20, 914.
54. **Grote J.** — L'insuffisance hépatique aiguë, Nouv. Presse med., 1974, 11, 645.
55. **Scotto J.** și colab. — Aplication d'une méthode stéréologique aux coupes histologiques d'hépatites aiguës graves. Speculations pronostiques, Rev. med., franç. 1970, 45, 61.

# FORME PRELUNGITE ALE HEPATITEI VIRALE

Hepatita virală, şi în mod deosebit hepatita virală de tip B, îmbracă variate forme clinice, nu numai ca tablou iniţial acut, dar şi ca manifestări evolutive ulterioare. Dintre acestea, unele pot avea perioade lungi de latenţă, rămînînd infraclinice şi exteriorizîndu-se clinic fie periodic, sub forma unor unde evolutive ale bolii, fie mult mai tîrziu, în stadii foarte avansate ale procesului hepatitic.

Printre aceste manifestări evolutive, unele se înscriu ca *forme prelungite* (şi curabile) ale hepatitei virale, în timp ce altele continuă să persiste sau să evolueze, alcătuind *grupul stărilor posthepatitice* (hepatita cronică şi ciroza). Pentru unele dintre aceste cazuri, frontiera dintre stadiul acut şi debutul cronicizării este destul de greu de sesizat, fără un control atent şi o evaluare aprofundată a potenţialului evolutiv în fiecare caz în parte.

Ca definiţie, prin *forme prelungite* se înţeleg acele cazuri de hepatită virală, în care *perioada acută a bolii clinice se prelungeşte peste 20—30 de zile*. În astfel de cazuri, durata bolii acute poate fi de 2—3 luni, dar există şi cazuri cu durată de 1—2 ani, în care — fără să apară semne de cronicizare — vindecarea se obţine lent, cu multă întîrziere, aşa cum este cazul în hepatita acută persistentă. În alte situaţii, prelungirea bolii poate anunţa trecerea în stare cronică a procesului hepatitic. Din această cauză, formele prelungite ale hepatitei virale pun, de obicei, probleme dificile pentru prognostic şi pentru orientarea terapeutică (1, 2, 3).

Formele prelungite alcătuiesc 10—15% din cazurile de hepatită virală, iar pentru hepatita B chiar mai mult : 20—30%.

Pe lîngă *forma colestatică* (descrisă la cap. *13*), se mai cuprind în formele prelungite ale hepatitei virale următoarele forme clinice :

— *Hepatita virală prelungită simplă.*

— *Hepatita virală acută persistentă.*

— *Hepatita virală recidivantă* (trebuie deosebită de recidiva produsă printr-o nouă infecţie).

— *Hepatita virală prelungită cu potenţial de cronicizare.*

## HEPATITA VIRALĂ PRELUNGITĂ SIMPLĂ

În această formă, se încadrează cazurile de hepatită virală prelungită, cu regresiune mai lentă a simpto-

melor clinice (icter sau subicter și alte simptome, care durează peste 30 de zile) și de persistență a modificărilor biochimice (transaminazemie crescută în convalescență).

Persistența icterului peste 30 de zile în aceste cazuri poate fi determinată fie de o componentă discretă de *colestază intrahepatică*, fie de o *afectare a căilor biliare* (diskinezie, spasm al sfincterului Oddi sau coledocită) (4). Alteori, poate fi implicată asocierea cu *lambliaza*, infestare care provoacă o prelungire a evoluției hepatitei virale, așa cum au arătat *Tudor* și colab. (5) și *Negomireanu* și colab. (6) ; în același sens, acționează și o *suprainfecție bacteriană* intercurentă.

Unii bolnavi continuă să prezinte în convalescență *valori crescute ale transaminazei serice*, care pot persista cîteva luni (1, 7), fără ca aceste cazuri să evolueze spre hepatită cronică. Starea generală a acestor foști bolnavi este bună, tabloul morbid fiind de obicei asimptomatic, cu rare excepții : ușoară oboseală și alte simptome discrete. Astfel de situații au fost constatate, într-un studiu, la 29% din cazurile cercetate în convalescență, fără ca nici unul să evolueze spre hepatită cronică (7). Cazurile de *hipertransaminazemie izolată*, fără alte simptome, au fost denumite „transaminită" de *Popper*, pentru a sublinia că această situație nu constituie o indicație de prognostic nefavorabil. Nu totdeauna, însă, cazurile cu hipertransaminazemie din convalescență se însoțesc de o evoluție favorabilă, așa cum au arătat observațiile noastre făcute împreună cu *Dediu* (1, 2). Elucidarea semnificației acestei modificări biochimice trebuie privită cu grijă, întrucît — în alte cazuri — hipertransaminazemia persistentă se asociază cu leziuni hepatice importante, așa cum demonstrează examenul histologic obținut prin biopsie hepatică, obligatoriu în astfel de cazuri (1, 2). Corelarea evoluției acestor cazuri, cu rezultatele biopsiei hepatice este considerată necesară și de alți autori.

## HEPATITA VIRALĂ ACUTĂ PERSISTENTĂ

Această formă clinică a fost denumită astfel de *Gallagher* și *Goulston*, în 1962 (8), care au studiat clinic și histologic astfel de cazuri, în care *tabloul histopatologic rămîne al unei hepatite virale acute, timp de 8 luni — 3 ani, fără să prezinte aspecte de cronicizare*. Aspectul histologic arată grade variate de necroză celulară și de inflamație intralobulară și periportală, cu păstrarea arhitecturii hepatice, similar stadiului de regresie al hepatitei virale acute.

Această formă clinică a fost observată și de alți autori și studiată și de noi în Spitalul de boli infecțioase „Colentina". Astfel, dintr-un lot de 30 de convalescenți de hepatită virală, cu valori crescute ale transaminazemiei (fără alte anomalii biochimice), 20% au continuat să prezinte această modificare biochimică, timp de 10—13 luni de la episodul acut, fără semne de hepatită cronică. Într-un alt lot de 25 de bolnavi, cu hepatită virală prelungită, asociată cu o hipertransaminazemie persistentă cu valori mari, puncția-biopsie hepatică, efectuată după 4—12 luni de evoluție, a arătat în toate cazurile leziuni hepatice, cu tablou histologic variat și cu prognostic diferit. Constatarea unui tablou histologic de hepatită virală acută (în 60% din cazuri) s-a însoțit de un prognostic bun, fiind urmată de vindecare sau de o evoluție cronică benignă, în timp ce modificări grave ale arhitecturii lobulare și

o activitate inflamatorie intensă anunţă constituirea unei hepatite cronice agresive sau a unei ciroze.

După experienţa noastră, pentru atestarea unei forme clinice de *hepatită virală acută persistentă*, la pacienţii cu hipertransaminazemie reziduală, este obligatoriu examenul histologic prin puncţie-biopsie hepatică.

## HEPATITA VIRALĂ RECIDIVANTĂ

Unele cazuri de hepatită virală cu evoluţie prelungită pot prezenta una sau mai multe acutizări clinice şi biochimice, sub formă de recăderi sau de recidive. O astfel de evoluţie presărată cu una sau mai multe recăderi, care conferă uneori bolii un caracter „ondulant" (vezi fig. 47) poate fi determinată de factori variaţi şi anume :

— În cadrul variantelor evolutive ale bolii, astfel de cazuri se pot observa, indiferent de tratamente anterioare şi de păstrarea unui repaus continuu.

— În unele cazuri, recăderea este provocată de reluarea precoce a activităţii şi de eforturi fizice intense într-o perioadă de retrocedare insuficientă a bolii (biochimic şi histologic).

— În alte cazuri, recăderea (ori reacutizarea) bolii este determinată de o infecţie bacteriană intercurentă (streptococică etc.).

— În alte cazuri, care au devenit mai frecvente în ultimii ani, „recăderile" sînt o creaţie artificială a tratamentului cortizonic, instaurat intempestiv în perioada acută a bolii. În aceste cazuri, „recăderile" apar cu fiecare oprire a curei cortizonice, dînd impresia unei evoluţii ondulante, într-o formă prelungită de hepatită cu perspective variate : hepatita virală acută persistentă, hepatita cronică persistentă, hepatita cronică agresivă.

*Diagnosticul* de hepatită virală recidivantă (sau cu evoluţie ondulantă) este deseori dificil în practică, deoarece trebuie să se precizeze dacă este vorba de o *recădere* a bolii, survenind în cadrul unei hepatite virale prelungite, incomplet vindecată — clinic, biochimic ori histologic — sau dacă este o *recidivă*, determinată de o nouă infecţie, cu alt tip de virus hepatitic (A sau B) decît cel anterior. În acest ultim caz, este deci o nouă îmbolnăvire, pe un ficat normal, vindecat după trecerea prin precedenta hepatită, care nu conferă decît o imunitate omologă şi nu o imunitate încrucişată, faţă de celălalt tip de hepatită virală.

Posibilitatea reîmbolnăvirilor de hepatită virală (recidive adevărate) se evaluează la 3—4% din cazurile observate de autori. Reîmbolnăvirea cu un alt tip de virus hepatitic poate fi dovedită astăzi şi prin teste specifice pentru hepatita A şi B, ca şi prin caracteristici imunologice (comportarea diferită a imunoglobulinelor) (10, 11). Prin transfuzii de sînge este posibilă şi contractarea unui al 3-lea tip de virus hepatitic : virusul „C". Este posibilă, de asemenea, contractarea unei hepatite de tip A pe fondul unei stări de purtător cronic de antigen $HB_s$, aşa cum am observat un caz la un tînăr şi cum au observat şi *Dietzman* şi colab. (12). Creşterea IgM la valori mari în sînge pledează în aceste cazuri pentru hepatita de tip A, în timp ce în hepatita B această imunoglobulină oscilează în limite normale (vezi şi cap. *11*).

Posibilitatea, de mult recunoscută a unei noi îmbolnăviri cu un alt tip de virus hepatitic, impune izolarea separată a celor două tipuri de hepatită (A şi B).

## HEPATITA VIRALĂ PRELUNGITĂ CU POTENȚIAL DE CRONICIZARE

Ținînd seama că în aproximativ 20—25% din cazuri, hepatita virală are o evoluție prelungită, rezultă că un număr important de bolnavi, constituie în continuare o problemă de diagnostic, pentru diferențierea formelor evolutive, stabilirea prognosticului și orientarea tratamentului.

Toate aceste cazuri trebuie luate în evidență și cercetate periodic, din punct de vedere clinic, biochimic, imunologic și prin puncție-biopsie hepatică. În timp ce unele din aceste cazuri au o evoluție favorabilă și un prognostic favorabil, altele se orientează spre o evoluție cu risc de hepatită cronică sau ciroză hepatică.

Experiența a arătat că pentru diferențierea și sesizarea din timp a acestor variante evolutive sînt necesare o serie de investigații obligatorii de laborator și anume :

a) *biochimice* (teste de citoliză, de disproteinemie etc.) ;

b) *imunologice* (electroforeză, dozarea imunoglobulinelor) ;

c) *specifice*, cum este decelarea antigenului $HB_s$, ținînd seama că hepatita de tip B are un potențial important de cronicizare ;

d) *puncția-biopsie hepatică*, indispensabilă prin datele obiective pe care le oferă, în timp ce celelalte investigații (mai ales cele biochimice) pot prezenta oscilații și profiluri neconcludente, pentru încadrarea cazului în perspectiva unei prognoze.

După *Dediu* (2), prin puncția-biopsie hepatică se constată în aproximativ 60% din cazurile de hepatită virală prelungită, un tablou histologic similar hepatitei acute virale în stadiu tardiv de retrocedare, cu prognostic bun, în timp ce în alte 40% din cazuri, puncția-biopsie hepatică surprinde alterări grave ale arhitecturii hepatice cu prognostic nefavorabil : constituirea unei hepatite cronice agresive sau a unei ciroze postnecrotice.

## BIBLIOGRAFIE


1. **Voiculescu M., Dediu Șt., Zamfirescu I., Istodor N., Perederi Lența, State Doina, Dună F.** — Semnificația hipertransaminazemiei prelungite posthepatitice, Med. interna (Buc.), 1973, 7, 359.
2. **Dediu Șt., Voiculescu M., Zamfirescu I., Perederi Lența, State Doina** — Hepatita virală prelungită : modalități de evoluție și prognostic, Med. interna (Buc.), 1974, 5, 611.
3. **Dediu Șt.** — Aspects clinico-histologiques et pathogèniques de l'hépatitis prolongée, Rev. int. Hépat., 1968, 3, 487.
4. **Gavrilă I.** și colab. — Coledocita în hepatita epidemică, Med. interna (Buc.), 1958, 7, 1 007.
5. **Tudor V.** și colab. — Lambliaza, factor de evoluție prelungită a hepatitei epidemice, Med. interna (Buc.), 1960, 1, 33.
6. **Negomireanu T.** și colab. — Influența reciprocă dintre infecția cu Giardia și hepatita epidemică, Microbiologia (Buc.), 1972, 5, 443.
7. **Reisler D.** și colab. — Transaminase levels in the postconvalescent phase of infectious hepatitis, J. Amer. med. Ass., 1967, 202, 37.
8. **Gallagher N., Goulston S.** — Persistent acute viral hepatitis, Brit. med. J., 1962, I, 906.
9. **Iarțeva M. A., Kogoi T. F.** — (Recidivele și acutizările în boala Botkin), Klin. Med. (Mosk.), 1960, 4, 30.
10. **Müller R.** și colab. — Occurence of hepatitis type B and type non-B in three patients, J. infect. Dis., 1975, 132, 195.
11. **Iwarson S.** și colab. — Multiple attacks of hepatitis in drug addicts, J. infect. Dis., 1973, 5, 544.
12. **Dietzman W.** și colab. — The occurence of epidemic infectious hepatitis in chronic carriers of Au-antigen, J. Pediat., 1972, 80, 577.

16

# STĂRILE POSTHEPATITICE

Stările care urmează episodului acut al hepatitei virale constituie un domeniu mult discutat în ultimii ani, dar care recent a fost mai bine clarificat. Astfel, se cunoaște mai bine astăzi că — pe lîngă evoluția spre vindecare integrală (fără defect), care se obține în 80—95% din cazuri — hepatita virală prezintă și alte variante, prin care procesul infecțios inițial continuă sub formă cronică, cu variate manifestări : *stare de purtător asimptomatic de virus, hepatită cronică persistentă, hepatită cronică agresivă, ciroză posthepatitică*, precum și unele *manifestări atipice mai rare ale infecției virale*. Prin aceste aspecte, hepatita virală — și în mod deosebit hepatita de tip B — se înscrie printre infecțiile virale cu caracter persistent, un domeniu al patologiei virale cu importante achiziții recente.

Astfel, cu ajutorul posibilităților de care dispunem astăzi pentru a urmări evoluția hepatitei virale prin teste specifice (decelarea virusului, teste serologice), prin noi tehnici imunologice, precum și prin dinamica aspectelor histologice (puncție-biopsie hepatică repetată), s-a ajuns la cunoașterea unui spectru mult mai larg de manifestări al infecției cu virus hepatitic, dincolo de episodul acut.

## ETAPA DE TRANZIȚIE ÎNTRE ACUT ȘI CRONIC

Între stadiul acut și cel cronic al infecției cu virusuri hepatitice există o *etapă de tranziție*, de mare importanță teoretică și practică, în care trebuie evaluată, pe baza unui bilanț complet de date, tendința în perspectivă a procesului hepatitic. Această etapă nu are frontiere bine definite, neputîndu-se preciza cu exactitate, cronologic, cînd încetează stadiul acut și cînd începe cel cronic. Astfel, o perioadă din timp leziunile acute hepatitice pot coexista cu cele incipiente, cronice. Se consideră însă că orice hepatită virală, care nu s-a vindecat după 3 luni de la debutul bolii, devine o *hepatită prelungită*, care pune probleme neliniștitoare cu privire la potențialul evolutiv, pentru a se preciza dacă este o hepatită acută prelungită, cu vindecare în cîteva luni pînă la 1 an, sau dacă se conturează începutul trecerii în stare cronică.

Experiența a arătat, de asemenea, că persistența antigenului $HB_s$ la 3 luni de la debutul bolii acute, este semnificativă pentru in-

stalarea stării de purtător cronic de antigen $HB_s$.

Trecerea de la stadiul acut la cel cronic se face de multe ori latent, infraclinic. *Semnele clinice* de evolutivitate pot lipsi deseori, de exemplu, in 16,7% din cazurile urmărite de *Lăzărescu* și colab. (1), sau chiar mai mult, 50% (2).

Din această cauză, orice depistare corectă a cronicizării hepatitei virale comportă o metodologie complexă de explorare, care să cuprindă mai multe examene, și anume : *examen clinic minuțios, teste specifice pentru hepatita virală B, teste biochimice, determinări imunologice și examenul histologic* (prin puncție-biopsie hepatică). Nici unul din acestea, luat singur nu poate oferi o siguranță satisfăcătoare pentru diagnostic. Astfel, testele biochimice hepatice pot fi normale în 18,4% din cazurile de hepatită cronică (3). Tot astfel și criteriul morfologic, prin puncție-biopsie hepatică, deși considerat cel mai sigur, oferă un procentaj de date necaracteristice și nesigure de 21% din cazuri („allgemeine Unsicherheitsquote der Leberblindpunktion"), după *Sarvan* și *Broicher* (4) sau de 10% după *Nicolaescu* (2). După *Redeker* (5), biopsia hepatică poate fi înșelătoare în unele cazuri, neputînd bine diferenția o rezoluție lentă de hepatită severă cu necroză masivă și în curs de regenerare, de o hepatită cronică persistentă.

De asemenea, distincția dintre hepatita cronică persistentă și cea activă (agresivă) este dificil de făcut în primele 6—12 luni de la începutul bolii. Din această cauză, statuarea precisă a unui diagnostic de proces rezidual, în curs de vindecare, sau de debut de cronicizare, nu se poate face cu ușurință, și o *clarificare poate fi adusă numai cu trecerea timpului prin examene repetate*. Uneori, diagnosticul de hepatită cronică persistentă poate fi sigur numai după 1 an de examene repetate (5).

Nu există deci un criteriu cronologic precis, pentru a se stabili o anumită dată, de la care boala poate să fie considerată cronică. Ritmul, în care un proces acut de hepatită virală se vindecă sau cel de eventuală cronicizare, care începe, diferă de la un bolnav la altul și de la o formă clinică la alta, cum este cazul formelor prelungite de hepatită virală acută persistentă cu vindecare în cîteva luni sau 1 an. După *Summerskill* (15) sînt și cazuri în care hepatita acută virală poate trece după 10 săptămîni de evoluție în hepatită cronică și apoi în ciroză.

Diagnosticul stărilor posthepatitice este deci unul din cele mai dificile și expus la multiple erori, atît în minus, prin ignorarea unor hepatite cronice latente clinic (des posibilă), cît și în plus, prin supraaprecierea acestui diagnostic : „falsele hepatite cronice" (6), prin care în mod eronat, se includ variate stări ca : dispepsiile și diskineziile posthepatitice, hepatomegalii de altă cauză, teste de disproteinemie nereprezentative și la limită etc.

*Metodologia explorării stărilor posthepatitice* trebuie să fie complexă și repetată în lunile care urmează procesului acut de hepatită.

În această metodologie de explorare, se cuprind următoarele :

a) *Examenul clinic* — minuțios — trebuie să înregistreze toate simptomele rezultate din istoric (hepatită cu cel puțin 3 luni înainte) și examenul obiectiv : sindromul astenic, dispeptic, hemoragic, icteric, mărimea și consistența ficatului, mărirea splinei și diferite alte semne de insuficiență hepatică.

b) *Examenele biochimice :* bilirubinemia, testele de citoliză (TGP, TGO), testele de disproteinemie (timol, sulfat de zinc), electroforeza

proteinelor serice, un test de coagulare (tipul complex de protrombină Quick), testul de retenție la bromsulfaleină (granița normalului după 45 de minute pînă la 5%), și — eventual — amoniemia și electroencefalograma.

c) *Un bilanț imunologic*, prin dozarea imunoglobulinelor (IgM, IgG, IgA), cercetarea autoanticorpilor antinucleari, antimusculatură netedă și antimitocondriali („markeri" pentru un proces autoimun) și — eventual — și dozarea fracțiunii $C_3$ a complementului.

d) *Teste specifice pentru hepatita virală B*: antigenul $HB_s$, anticorpi anti-$HB_s$.

e) *Examenul morfologic al ficatului* cuprinde examenul *macroscopic* prin laparoscopie și scintigramă hepatosplenică și examenul *microscopic*, prin examen histologic al punctatului de biopsie hepatică.

Pentru un diagnostic de maximă corectitudine (cît mai aproape de 100%), toate datele obținute prin aceste examene, deseori repetate, trebuie judecate împreună, ținînd seama că valoarea fiecăruia din acestea, ca sensibilitate și fiabilitate, este diferită. Dintre testele expuse mai sus, explorări cu adevărat „hepatice" trebuie considerate, de acord cu alți autori (6), pe lîngă testele specifice de hepatită ($HB_sAg$), puncția-biopsie hepatică, scintigrama hepatică, epurația BSP.

## HEPATITA CRONICĂ (POST HEPATITĂ VIRALĂ)

### FRECVENȚA ȘI PONDEREA ÎN CADRUL HEPATITEI CRONICE

Una din posibilitățile evolutive ale hepatitei virale este trecerea în hepatita cronică, cu cele două variante: *hepatita cronică persistentă* și *hepatita cronică activă* (agresivă). Frecvența acestei transformări, dacă se iau în seamă numai cazurile de hepatită virală, care evoluează pe un ficat anterior normal, este de 3,5—13%. În tabelul XII, redăm — după autori din diferite țări, procesul de hepatită cronică postvirală.

*Tabelul XII*

**Frecvența hepatitei cronice după hepatita virală** (după diverși autori)

| Autori | Țara | Nr. de cazuri cercetate | Hepatita cronică % | Observații |
|---|---|---|---|---|
| *Lupu* și *Runcan* (7) | România | | 9 | |
| *Lăzărescu* și colab. (8) | România | 310 | 11,8 | |
| *Vâță Alla* și colab. (9) | România | 2 960 | 5 | Inclusiv copii |
| *Dediu Șt.* (14) | România | 100 | 3,5 | Lot de adulți tineri |
| *Iasinovski* (10) | U.R.S.S. | | 8 | |
| *Barski* | U.R.S.S. | | 10 | |
| *Redeker* (5) | S.U.A. | 429 | 10 | |
| *Sidi* și colab. (11) | Franța | 15 000 | 13 | |
| *Nielsen* (12) | Danemarca | 253 | 10 | Predominant hepatita de tip B |
| *Schultmann* (13) | R.D.G. | | 5 | |
| *De Ritis* | Italia | 272 | 12 | |
| *Summerskill* (15) | S.U.A. | | 10 | Hepatită de tip B |
| *Cirstina D.* (43) | România | 200 | 3 | Hepatită de tip A |
| | | 475 | 7,5 | Hepatită de tip B |

Variațiile procentuale de hepatită cronică între diferiți autori se explică prin loturile cercetate :

— dacă au cuprins și copii, la care riscul de cronicizare este mult mai redus, chiar 1% după unii autori (16) ;

— dacă au cuprins numai adulți tineri, sau dimpotrivă, mai mult persoane cu ficat tarat anterior ;

— dacă au cuprins predominant bolnavi cu hepatită de tip A la care riscul de cronicizare este mult mai mic, în comparație cu hepatita de tip B, la care rata de cronicizare se ridică la 10% (15) și chiar mai mult (17).

După *Redeker* (5), cronicizarea este mai frecventă în hepatita virală de tip B, *inițial anicterică,* decît în hepatita inițial icterică. Prin contrast, nici unul din cei 22 de bolnavi cu formă fulminantă și care au supraviețuit, observați de acest autor, nu au dezvoltat hepatită cronică (5).

*Ponderea hepatitei cronice postvirale în cadrul hepatitei cronice* este dificil de precizat, ținînd seamă că numai rolul etiologic al hepatitei de tip B poate fi pus în evidență, cu oarecare siguranță, prin detectarea antigenului $HB_s$. Prin astfel de cercetări, s-au constatat cifre variate, în funcție de răspîndirea hepatitei virale în fiecare țară și de sensibilitatea testelor folosite pentru decelarea antigenului $HB_s$. Într-o cercetare făcută de noi în 1971, printr-o tehnică mai puțin sensibilă folosită atunci (dubla difuziune în gel) am constatat antigenul Au la 44% din hepatitele cronice cercetate (18). *Nicolaescu* (19) a constatat antigenul Au la 34,2% dintr-un lot de 496 de hepatite cronice cercetate, mai frecvente (53,7%) fiind cele cronice active și mai rare (23,2%) cele cronice inactive. *Buligescu* (20, 21), de asemenea, a arătat că etiologia hepatitei cronice agresive este dominată de hepatita cu virus B, antigenul $HB_s$ fiind prezent în 56,8% din cazuri. Autorul nu constată deosebiri importante, clinice și imunologice, între hepatita cronică agresivă cu antigen și aceea fără antigen (21). Alți autori, în diferite țări, au constatat proporții asemănătoare, între 23 și 52% din totalul hepatitelor cronice cercetate. În cazurile lui *Thomas* și *Hecht* (22), hepatita virală acută era la originea hepatitei cronice în 72% din cazuri.

Este posibil ca și alte cazuri de hepatită cronică să fie de tip B, însă antigenul $HB_s$ fiind în cantități mici în sînge, nu ar putea fi decelat decît prin teste foarte sensibile, ca cel radioimunologic. După *Redeker* (5), cazurile în care antigenul $HB_s$ s-a detectat prin acest test au avut hepatită cronică activă (agresivă) sau ciroză. Nu este exclus, din această cauză, ca virusul B să fie implicat și în unele cazuri de hepatită cronică fără antigen $HB_s$.

## CRITERII DE DIAGNOSTIC

Pe baza experienței actuale, sînt necesare o serie de criterii pentru susținerea acestui diagnostic (dintre care unele pot lipsi).

— În antecedente, este necesară *prezența unei hepatite virale,* cu cel puțin 3 luni înainte.

— Sînt prezente, de obicei (uneori pot lipsi), anumite *semne clinice,* ca : astenie, sindrom dispeptic, icter, hepatomegalie, manifestări sistemice.

— *Testele de citoliză* (TGP sau alte teste enzimatice : aspartat de aminotransferază, sorbitoldehidrogenaza, ornitincarbamiltransferaza, — unele „hepatospecifice") sînt modificate.

— *Testele de inflamație* sînt modificate și anume : hipergammaglobulinemie (cu creșterea electivă a IgG), teste de disproteinemie pozi-

tive (Mac Lagan, Kunkel), V.S.H. crescută.

— Sînt, de asemenea, prezente *modificări imunologice:* creşterea policlonală a imunoglobulinelor (IgG peste 15 g, IgA peste 4 g şi IgM peste 2 g), apariţia de autoanticorpi (antimusculatură netedă, peste 1/50, antinucleari şi antimitocondriali). Creşterea marcată a gammaglobulinelor şi prezenţa de autoanticorpi într-un titru înalt este caracteristică pentru hepatita cronică agresivă, cu potenţial cirogen (23). În această formă de hepatită, se constată în 30—90% din cazuri şi prezenţa *factorului reumatoid* în titru ridicat (24) şi, uneori, (15%) şi *celule L.E.* În general, cu cît imunograma este mai alterată, cu atît severitatea hepatitei cronice este mai mare (25).

— *Prezenţa antigenului HB, peste 3 luni de la debutul hepatitei acute* pledează pentru o infecţie cronică. Pentru o infecţie activă, pledează şi anticorpii faţă de antigenul central al virusului B ($HB_c$) şi prezenţa ADN-polimerazei specifice. Cele mai înalte titruri de $HB_sAg$ apar la purtătorii aparent sănătoşi ; titrurile care fluctuează variat, apar în hepatita cronică activă, iar cele mai joase titruri (detectabile numai radioimunologic) apar în hepatita cronică cu mers spre ciroză (31) (fig. 51).

— *Testele de insuficienţă hepatică* prezintă modificări : hipoalbuminemie, teste de coagulare modificate, testul cu BSP peste 5%.

— *Puncţia-biopsie hepatică*, prin care este redată imaginea tabloului histologic hepatic (eventual şi în dinamică), este de *mare valoare pentru diagnosticul precoce al cronicizării,* pe care o semnalează din timp, prin descoperirea unor leziuni hepatice minime constituind elemente de avertizare (29, 30). În acelaşi timp, permite şi o diferenţiere corespunzătoare între formele de hepatită cronică persistentă şi hepatită cronică agresivă.

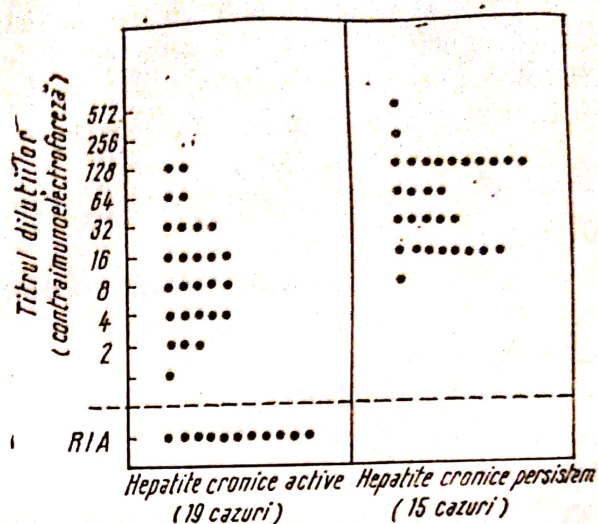



*Fig. 51.* — Titrul seric de $AgHB_s$ în hepatita cronică activă şi în hepatita cronică persistentă (după *A. Redeker, Amer. J. Med. Sci.*, 1975, 270, 14).

În *hepatita cronică persistentă,* se constată o infiltraţie inflamatoare periportală, cu fibroză discretă sau absentă şi cu arhitectura lobulară păstrată. Acest tablou se însoţeşte de simptome clinice discrete şi de modificări moderate ale electroforezei serice, ca şi ale celorlalte teste. *Prognosticul este bun,* fără tendinţă de evoluţie cirogenă (nevindecare, dar supravieţuire). Hepatita cronică persistentă este cea mai frecventă sechelă de durată a hepatitei virale (aproximativ 6—7% din cazurile de hepatită virală) (5).

În *hepatita cronică agresivă,* se constată o reacţie inflamatoare, care pătrunde între hepatocite, cu formarea de septuri intralobulare şi focare de necroză parcelară periportală caracteristice *(piecemeal necrosis)* (vezi şi cap. *10*). Această formă de hepatită se însoţeşte de modificări mari ale electroforezei serice (hipoalbuminemie şi hipergammaglobulinemie), de teste citolitice pozitive şi de modificări mari ale testelor de insuficienţă hepatică. Aspectul maxim se întîlneşte în varianta denumită

„lupoidă". Evoluția hepatitei cronice agresive se face spre ciroză, iar *prognosticul este rezervat,* fără să fie invariabil fatal. După *Mac Kay* (26), 25—30% dintre bolnavi recuperează, 25% mor în 3—5 ani, iar restul supraviețuiesc mai mult făcînd recăderi repetate. Se pare că această formă de hepatită cronică survine numai după hepatita de tip B, cu antigen $HB_s$ în aproximativ 3% din cazurile de hepatită virală (5).

## MECANISME DE APARIȚIE ȘI FACTORI FAVORIZANȚI

Virusul hepatitic B este cel mai des implicat în determinarea cronicizării hepatitei virale ; el nu intervine direct (efectul citopatic este minor), ci prin intermediul perturbării răspunsului *imunologic,* față de prezența antigenului viral și numai pe un anumit fond genetic (vezi cap 8, „Patogenia și imunopatogenia hepatitei de tip B"). La răspunsul imunocelular anormal (acțiunea limfocitelor T, „ucigașe"), se adaugă o *reacție autoimună,* față de lipoproteinele din membrana hepatocitelor, prin formarea de autoanticorpi, care perpetuează astfel acțiunea citopatică inițiată de virusul B. Se pare că aceste fenomene autoimune apar mai frecvent în hepatita la femei tinere.

Factorul genetic, care stă la baza acestei manifestări imunopatologice, pare să rezide în anumite fenotipuri, aparținînd sistemului major de histocompatibilitate al omului (HL-A). După *Mac Kay* și *Morris* tipurile HL-A1 și HL-A8 apar respectiv la 60% și 68% dintre bolnavii cu hepatită cronică (27). Rolul factorului ereditar în geneza hepatitei cronice rezultă și din lucrările lui *Cruz-Croke* (1965) și *Nahorniak E.* (1976) (42), care au constatat o frecvență mai mare (de 4 ori mai mare) a defectului genetic de discromatopsie la bolnavii cu hepatită cronică față de lotul martor (transmitere genetică a celor două defecte).

Pe lîngă rolul important al acestor factori, diferiți autori au arătat că intervin și unii factori favorizanți ca : anumite antecedente patologice (alte boli infecțioase hepatotrope, boli digestive cronice, diabetul, etilismul cronic), eforturile cerute de activitatea profesională, sau printr-o reluare precoce și intensă a activității, nerespectarea dietei (8, 28).

Astfel, la persoanele care au respectat corect repausul și dieta în convalescență, proporția de cronicizare a fost de 9,3%, în timp ce la persoanele, care nu au respectat aceste prescripții, proporția a fost de 15,3% (1).

## CIROZA POSTHEPATITICĂ

*Mod de apariție.* Dezvoltarea cirozei după hepatita virală a fost depistată și urmărită, în unele cazuri, prin biopsii hepatice seriate, din stadiul acut și pînă la necropsie, ciroza constituindu-se într-un interval de 6 luni — 2 ani, iar decesul la 3 ani (32). Intervalul de timp între episodul acut hepatitic și apariția cirozei se extinde în alte cazuri la 3—5 ani, ciroza apărînd ca o etapă avansată finală, a unei hepatite cronice active și care se poate transforma apoi în unele cazuri, în hepatom. Ciroza posthepatitică se dezvoltă deci, fie direct dintr-o hepatită severă, cu necroză extinsă, și care conduce în scurt timp la exitus, fie treptat, în ani de zile, dintr-o hepatită cronică activă. S-a observat că trecerea în ciroză survine, în special, atunci cînd tabloul histologic al hepatitei cronice active prezintă acel aspect de *bridging necrosis* : peste 50% din aceste cazuri trec în ciroză (33).

Tipul de ciroză cel mai frecvent întîlnit în cadrul hepatitei virale,

este *ciroza postnecrotică* (sau macronodulară, sau nodulară multiplă), mai rar ciroza portală.

*Frecvența.* Frecvența cirozei posthepatitice variază, în medie, între 0,5 și 3%. Proporții mai mari apar în statistici cu cazuri selectate, la persoane vîrstnice, cu multiple tare anterioare, cum este rata de 17,3% ciroze, dintr-o statistică de 210 cazuri de hepatită, din care majoritatea severe la persoane operate sau tarate (34).

Frecvența cirozei posthepatitice este în legătură și cu morbiditatea prin hepatită virală. În unele țări, etiologia cirozei posthepatitice este dominată de alte cauze (nutriționale), așa cum este cazul cu ciroza infantilă din India, unde după *Nayak* și colab. (35) virusul hepatitic B nu joacă un rol semnificativ în etiologia acestei ciroze.

*Tipul viral de hepatită.* Se pare că numai hepatita virală de tip B evoluează spre ciroză. În acest sens, pledează și date mai vechi înainte de descoperirea antigenului $HB_s$. Astfel, *King* și *Cullinan* (36), din 27 de cazuri de ciroză posthepatitică studiate, au apreciat că 24 erau de varietate serică (tip B) și numai 3 după hepatită de transmitere digestivă.

Cercetările antigenului $HB_s$ în ciroze a arătat prezența acestui antigen în proporții variabile : 49% (37), 32,9% (38). Este posibil ca în alte cazuri de ciroză posthepatitică, antigenul $HB_s$ să fi dispărut, sau să se găsească numai în cantități mici, greu decelabile, numai prin reacția de imunoaderență (31). După *Purcell* și colab. (39) hepatita virală de tip A nu este urmată de ciroză, ci numai hepatita virală de tip B poate evolua spre ciroză.

## STAREA DE PURTĂTOR CRONIC (ASIMPTOMATIC) DE ANTIGEN $HB_s$

O manifestare a *infecției persistente cu virus hepatitic B* este aceea de purtător cronic, asimptomatic (aparent sănătos) de virus B (antigen $HB_s$). Aceste persoane se află în stare bună clinică, timp de ani de zile și sînt descoperiți întîmplător prin controale în serie. Deși majoritatea acestora prezintă o stare funcțională hepatică normală, prin biopsia hepatică se pun în evidență leziuni histologice discrete de hepatită, iar la unii chiar leziuni mai serioase, necrotice (6, 33, 40). Numai rareori se constată un tablou histologic normal.

S-a admis, în general, că persistența antigenului $HB_s$, peste 3 luni de la debutul acut al bolii, este sugestivă pentru starea de purtător de virus, pe toată viața (41). *Redeker* a întîlnit însă cazuri de purtător „cronic“ de antigen, care n-au mai prezentat antigen după 14—73 de luni, rămînind de atunci nedetectabil, ceea ce face ca statuarea de mai sus să fie discutabilă.

Nu se cunosc cazuri de purtător cronic de virus hepatitic A.

## CANCERUL PRIMITIV HEPATIC ȘI HEPATITA DE TIP B

Numeroase argumente clinice, virusologice, histologice, epidemiologice și de patologie geografică s-au strîns în ultimii ani pentru a demonstra rolul oncogenic al hepatitei virale de tip B în producerea cancerului primar hepatic. Se concepe că virusul B poate conduce la această situație, printr-o succesiune de procese patologice, cu progresiune treptată : hepatită virală B acută → hepatită cronică agresivă → ciroză → → hepatom (vezi cap. *17*, „Relații între hepatita virală B și cancerul hepatic“).

## ALTE URMĂRI ALE HEPATITEI VIRALE

După hepatita virală, pot rămîne unele *tulburări funcționale*, mai ales

digestive și biliare, sau de natură neurovegetativă, toate însă benigne, neavînd nici un substrat de insuficiență hepatică.

*Sindromul dispeptic* constă dintr-o stare de indispoziție și digestii dificile, uneori printr-o iritabilitate crescută („gastropatie neurogenică", *Henning*). *Balonările abdominale* pot fi puse în legătură cu diskinezii biliare, ori cu o secreție insuficientă a pancreasului exocrin.

Alteori, rămîn *tulburări neurovegetative*, cu amețeli în ortostatism.

Aceste situații trebuie controlate cu atenție, clinic și prin laborator, și nu trebuie să fie atribuite, în mod eronat unei hepatite cronice (falsele hepatite cronice) (6). Înglobarea acestor tulburări în statistici, ca sechele posthepatitice, încarcă în mod nejustificat lista „sechelelor" posthepatitice.

*Hiperbilirubinemia posthepatitică* este, de asemenea, o condiție benignă, care se însoțește de un ficat normal („mai mult galbeni decît bolnavi"). Tulburarea constă în metabolismul bilirubinei, fără să fie implicat ficatul (defect de cuplare a bilirubinei, și acidului glucuronic prin intermediul enzimei transferaza). Unii autori cred că ar putea fi vorba de o colemie tip Gilbert, pînă atunci latentă.

*Periarterita nodoasă* și *glomerulonefrita membranoasă* pot, uneori, urma după infecția hepatitică cu virus B (vezi cap. *11*).

## BIBLIOGRAFIE


1. **Lăzărescu V., Miron M., Voiculescu M.** — Începutul hepatitei cronice virale. Factori de cronicizare, Viața med., 1973, 17, 781.
2. **Nicolaescu T.** — Metodologia diagnosticului și tratamentului hepatitelor cronice, Viața med., 1974, 7, 291.
3. **Hilt G.** — Die chronisch-aggresive Hepatitis, eine manchmal nicht erkante Erkrankung? Dtsch. med. Wschr., 1974, 24, 1 313.
4. **Sarvan B., Broicher H.** — Lebererkrankungen im Spiegel der Leberblindpunktion, Dtsch. med. Wschr., 1970, 3, 105.
5. **Redeker A.** — Chronic hepatitis, Med. Clin. N. Amer., 1975, 59, 4, 863.
6. **Nicolaescu T.** — Falsele hepatite cronice, Viața med., 1976, 11, 323.
7. **Lupu N., Runcan V.** — Aspecte etiopatogenice și clinice ale urmărilor hepatitei epidemice, Anal. rom. soviet. Ser. (Med. gen.), 1957, 3, 5.
8. **Lăzărescu V. și colab.** — Etude longitudinale d'un groupe non sélectionné d'anciens malades d'hépatite virale, Rev. Roum. Méd. intern., 1968, 5, 221.
9. **Vâță Alla** și colab. — Hepatita virală. Aspecte actuale, Rev. med. chir. Iași, 1972, 56, 4, 1 081.
10. **Iasinovski A. M.** — (Consecințele îndepărtate ale hepatitei epidemice), Ter. Arkh., 1950, 4.
11. **Sidi S.** și colab. — L'hépatite chronique persistante, Arch. franç. Mal. Appar. dig., 1974, 63, 285.
12. **Nielsen J.** și colab. — Persistance of Au antigen and development of chronic hepatitis, New Engl. J. Med., 1971, 285, 1 157.
13. **Schutmann W.** — (Probleme de expertiză medicală în afecțiunile hepatice), Dtsch. Gesundh.—Wes., 1966, 43, 2 056.
14. **Dediu Șt.** — Hepatite acute icterigene, Ed. medicală, București, 1968.
15. **Summerskill W.** — Chronic active hepatitis, Gastroenterology, 1974, 66, 450.
16. **Hülsse Ch.** și colab. — Folgeerkrankungen und Prognose der nicht ausgeheilten. Virus-hepatitis im Kindesalter, Dtsch. med. Wschr., 1965, 28, 1 247.
17. **Angelescu M.** și colab. — Potențialul de cronicizare a hepatitei B, comparativ cu hepatita fără antigen $HB_sAg$, Com. Soc. patol. infect., București, 24.X. 1975.
18. **Voiculescu M.** și colab. — Cercetarea antigenului Au în hepatite cronice și ciroze posthepatitice, Viața med., 1971, 14, 655.
19. **Nicolaescu T.** — L'antigène Au dans la physiopathologie de la chronicisation de l'hépatite. Rev. Roum. Morphol., 1976, 13, 109.
20. **Buligescu L.** și colab. — Studii asupra antigenului Au în hepatitele cronice, cirozele hepatice și hepatite acute vindecate fără defect, Med. interna, (Buc.), 1973, 25, 699.

21. **Buligescu L.** și colab. — Asemănări și deosebiri între formele AgHBs+ și AgHB— de hepatită cronică agresivă, Med. interna (Buc.), 1976, 4, 264.
22. **Thomas M., Hecht Y.** — L'hépatite chronique, Nouv. Presse méd., 1972, 1, 573.
23. **Ribet A.** și colab. — Bilan immunologique au cours des hépatites prolongées et chroniques, Nouv. Presse med., 1976, 37, 2 400.
24. **State I., Runcan V., Voiculescu M., State Doina** — Rheumatoid factor and Au antigen in acute and chronic hepatitis, Rev. Roum. Med. interna, 1973, 10, 29.
25. **Sailer W.** și colab. — Das quantitative Verhalten der immunoglobuline bei chronischen Lebererkrankungen, Dtsch. med. Wschr., 1973, 34, 1 559.
26. **MacKay I.** — The prognosis of chronic hepatitis, Ann. intern. Med., 1972, 77, 649.
27. **MacKay I., Morris P.** — Association of auto-immune active: chronic hepatitis with HL-A1,8, Lancet, 1972, II, 973.
28. **Pappo A.** și colab. — Asupra factorului profesional în cronicizarea hepatitei virale, Viața med., 1971, 16, 745.
29. **Fodor, O.** și colab. — Leziuni hepatice minime, elemente de avertizare privind posibilitatea cronicizării hepatitei virale,' Med. interna (Buc.), 1974, 1, 35.
30. **Zamfirescu I.** și colab. — Urmările hepatitei epidemice. Studiu pe 200 de cazuri urmărite pe o perioadă de 2 ani, Med. interna (Buc.), 1968, 20, 10.
31. **Redeker A.** — Viral Hepatitis. Clinical Aspects, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 14.
32. **Schäfner J.W.** și colab. — Progression of post-necrotic cirrhosis, Amer. J. Med., 1967, 42, 348.
33. **Boyer J.** — The diagnosis and pathogenesis of clinical variants in viral hepatitis, Amer. J. clin. Path., 1976, 65, 898.
34. **Winship F. H.** și colab. — Viral hepatitis: experience in a general hospital, Sth. med. J. (Bgham., Ala.), 1961, 54, 978.
35. **Nayak N.** și colab. — Hepatitis-B virus and Indian childhood cirrhosis, Lancet, 1975, II, 109.
36. **King R. A., Cullinan E. R.** — Acute hepatitis and cirrhosis, Lancet, 1960, I, 1 067.
37. **Van Vaes L.** și colab. — Chronic liver disease and Hepatitis B antigen, Brit. med. J., 1974, **II**, 444.
38. **Anthony P.** și colab. — Hepatitis-assoc. antigen and antibody in Uganda, Brit. med. J., 1972, **I**, 403.
39. **Purcell R. J., Gerrin L.** — A preliminary report of safety and efficacy tests in chimpanzees, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 395.
40. **Simon J. B., Portel S. K.** — Liver disease in asymptomatic carriers of hepatitis B antigen, Gastroenterology, 1974, 66, 1 020.
41. **Center for Disease Control,** — Morb. and Mortal. Week. Rep., 1974, 23 (aprilie 6).
42. **Nahorniak Em.** — Semnificația deficiențelor de simț cromatic din cursul hepatopatiilor cronice, Teză de doctorat, Acad. Științ. Med., — Institutul de fiziologie, București, 1976.
43. **Cirstina D.** — Studiul posibilităților de vindecare și evoluție a hepatitei acute virusale. Teză de doctorat; I.M.F., Cluj-Napoca, 1976.

# 17

# RELAŢII ÎNTRE HEPATITA VIRALĂ B ŞI CANCERUL HEPATIC

În ultimii ani, s-au strîns numeroase probe, care pledează pentru rolul oncogenic potenţial al virusului hepatitei virale de tip B, în determinarea cancerului hepatic. Deşi aceste probe nu sînt cu totul concluzive, studii recente privind suprapunerea ariilor geografice cu o mare frecvenţă a antigenului $HB_s$, cu acelea de mare incidenţă a cancerului hepatic, au făcut ca aceste relaţii de cauză şi efect să fie cercetate mai intens şi într-o lumină nouă.

## CIROZA HEPATICĂ ŞI CANCERUL PRIMITIV HEPATIC

Primele suspiciuni au pornit de la observaţiile făcute în ultimele decenii, privind asocierea frecventă a cirozei hepatice cu cancerul hepatic. Aceste relaţii nu au fost interpretate însă în mod unitar. Astfel, unii autori ca *Richir* (1) şi *Sagebiel* şi colab. (2) au privit asocierea frecventă dintre ciroză şi cancerul primitiv hepatic ca un rezultat de coincidenţă şi nu ca o relaţie cauzală între ciroza, care precedă, şi cancerul, care urmează. Numeroşi alţi autori însă au considerat că ciroza hepatică poate fi considerată ca un factor predispozant important pentru dezvoltarea ulterioară a cancerului hepatic.

S-a mai constatat însă, că *îndeosebi ciroza hepatică macronodulară* (postnecrotică, posthepatitică) *care succede hepatitei virale, se însoţeşte mai frecvent de cancer primitiv hepatic*, decît cirozele nutriţionale sau alcoolice. În acest sens, pledează observaţiile lui *Gall* (3) şi ale lui *Miyal* şi *Ruebner* (4). Astfel, după *Gall* 20,3% din cirozele posthepatitice şi numai 1,8% din cirozele nutriţionale s-au însoţit de neoplasm hepatic. Acest fapt sugerează o legătură cauzală între hepatita virală prin urmările acesteia (hepatita cronică, ciroza posthepatitică) şi cancerul hepatic. Studiul relaţiilor dintre ciroza hepatică şi cancerul primitiv hepatic a fost şi mai mult stimulat de frecvenţa concomitentă şi considerabil mai mare a acestor afecţiuni în Africa şi sud-estul Asiei, faţă de alte ţări şi continente. Se apreciază că aceste boli hepatice sînt, în comparaţie cu Europa, de 5—6 ori mai frecvente în sud-estul Asiei şi de 15—100 de ori mai frecvente în centrul şi în sudul Africii. Astfel, la Dakar (în Senegal), incidenţa cancerului primitiv hepatic este de 70 la 100 000 de locuitori, în timp ce în Franţa sau în S.U.A. abia atinge 1 la 100 000 de locuitori. De asemenea, în Africa şi sud-estul Asiei, cancerul hepatic domină net

formele de cancer descoperite la necropsie. Astfel, în Senegal, cancerul hepatic constituie 1/3 din totalul cancerelor descoperite (50—60% la bărbați și 15—20% la femei) (5). La tribul Bentu din Africa, cancerul primitiv hepatic se constată la 39,5% din totalul necropsiilor. Prin contrast, în Europa și în America, cancerul hepatic se constată numai în 0,1—0,7% din totalul necropsiilor și reprezintă numai 1,2—1,5% din totalul cancerelor diagnosticate la necropsie (8).

În etiologia acestor hepatoame, atît de frecvente, au fost incriminați variați factori carcinogeni : chimici (nitrosamine, aflatoxine etc.), toxici (alcool). hormoni androgeni, malnutriția, paraziți (Schisostoma) și mai ales ciroza și virusul hepatitei B.

O constatare importantă, deosebit de evidentă în aceleași regiuni citate — dar prezentă și în țările europene și în America — este asocierea frecventă dintre ciroza hepatică și cancerul primitiv hepatic. Acest fapt rezultă chiar din statisticile provenite din diferite țări.

Preocupați de această problemă, am efectuat un studiu statistic, clinic și histopatologic în Spitalul „Colentina" din București, cu privire la relațiile de cauzalitate posibile dintre ciroza hepatică și cancerul primitiv hepatic (6), precum și o revistă generală a problemei (7). Studiul cu caracter retrospectiv, a cuprins necropsiile efectuate în Spitalul „Colentina", între 1950 și 1963, în număr de 6 432, la care s-au constatat : 298 de cazuri de ciroză (4,6%) și 62 de cazuri de cancer primitiv hepatic (0,9%). În ceea ce privește prezența cancerului hepatic, acesta a fost constatat la 21 de cazuri de ciroză hepatică (7%). Comparînd cu incidența de 0,9% a cancerului hepatic față de numărul total de necropsii, rezultă că riscul apariției unui cancer primitiv hepatic la un cirotic este de 7 ori mai mare.

Datele constatate de noi sînt în concordanță cu cele constatate de alți autori din Franța, Anglia, S.U.A. (tabelul XIII).

Analizînd numai cazurile de cancer hepatic, frecvența asocierii cirozei hepatice cu cancerul primitiv hepatic a fost de 34% în cazurile noastre. Alți autori au constatat în 40—90% din cazuri o asociere a cirozei cu cancerul hepatic (tabelul XIV).

Studiul anatomopatologic, macroscopic și microscopic ai celor 21 de cazuri de asociere ciroză + cancer hepatic, studiate de noi a arătat tipurile de neoplasm specificate în tabelul XV.

Frecvența hepatomului și a adenocarcinomului sugerează că în cadrul relației ciroză-cancer hepatic stimulul oncogenic incită cel mai frecvent celulele cu potențial maxim regenerativ, cum sînt hepatocitele și celulele canalelor biliare și mai rar acționează pe elementele mezenchimale (pentru a genera forme de sarcom) (6). Tipul predominant de ciroză este cel macronodular (postnecrotic) (6,9), procesul de regenerare fiind cu atît mai intens cu cît necroza hepatică a fost mai extinsă.

Repartiția pe sexe a arătat o netă predominanță a sexului masculin : din cele 21 de cazuri, 19 au fost bărbați și numai 2 femei. Acest aspect apare și în statisticile altor autori ; astfel *Senkalé* (5) constată în Senegal că frecvența cancerului hepatic primitiv este de 4—6 ori mai mare la bărbați față de femei. În Uganda, raportul bărbat : femeie este de 3,3 la 1 (8).

*Vîrsta* arată o deosebire : în timp ce în statisticile africane frecvent atins este adultul tînăr, între 35 și 45 de ani (8), în țările europene cazurile se situează după 50 de ani. În

*Tabelul XIII*

**Incidența cancerului primar hepatic în statisticile de autopsie, cu și fără ciroză hepatică**

| Autori | Perioada studiată în ani | Țara | Nr. total de autopsii | Nr. de cazuri de ciroză | Prezența de cancer primitiv hepatic | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | La nr. total de autopsii | | La nr. de autopsii cu ciroză hepatică | |
| | | | | | Nr. obs. | % | Nr. obs. | % |
| *R. Parker* | 1919—1950 | Anglia | 17 732 | 184 | 53 | 0,3 | 30 | 16,3 |
| *R. Morgan* și colab. | 1953—1959 | S.U.A. | 2 570 | | 20 | 0,78 | | 7,3 |
| *Miyal* și *B. Rubner* | 1917—1960 | S.U.A. | 25 000 | 466 (1,86 %) | 72 | 0,25 | 43 | 9,3 |
| *M. Voiculescu* și colab. | 1950—1963 | România | 6 432 | 298 (4,6 %) | 62 | 0,9 | 21 | 7 |
| *Gall A.* | 1921—1958 | S.U.A. | | 682 | | | 58 | 8,5 |
| *R. Fauvert* | 1946—1958 | Franța | | | 31 | 2,3 | | 6,1 |
| *P. Benhamou* | | | | | | | | 5,6 |
| *E. M. Tareev* | | U.R.S.S. | 250 | | | | | |

*Tabelul XIV*

**Incidența asocierii cirozei hepatice cu cancerul primitiv hepatic**

| Autori | Țara | Frecvența prezenței cirozei hepatice în cazurile de cancer primitiv hepatic % |
|---|---|---|
| *R. Morgan* și colab. (1962) | S.U.A. | 90 |
| *Y. Ying* și colab. (1965) | China | 83,1 |
| *R. Fauvert* și *Benhamou* (1959) | Franța | 70,9 |
| *E. Steiner* (1960) | S.U.A. | 68 |
| *R. Miyal* și *B. Rubner* (1963) | S.U.A. | 59,7 |
| *R. Parker* (1959) | Anglia | 56,6 |
| *C. Brailski* (1964) | Bulgaria | 50 |
| *M. Plauchu* și colab. (1963) | Franța | 40,2 |
| *M. Voiculescu* și colab. (1964) | România | 34 |

*Tabelul XV*

**Repartizarea formelor de cancer primitiv hepatic în 21 de cazuri de asociere ciroză+cancer (Voiculescu M. și colab.) (6)**

| Nr. bolnavi | Hepatom | Hemangio-endotelio-sarcom | Sarcom | Adenosarcom |
|---|---|---|---|---|
| 21 | 15 | 1 | 1 | 4 |

statistica noastră, toate cazurile au survenit după 40 de ani (6).

*Tabloul clinic* arată în 1/3 din cazuri, simptomele clasice și nete de neoplasm, cu hepatomegalie dură la palpare, anorexie, scădere în greutate și astenie pronunțată. În alte cazuri, tabloul este de ciroză cunoscută, cu simptome progresive de deteriorare a stării generale: ciroză *„malignizată"*. Sînt apoi cazuri atipice cu febră, TGP crescută și evoluție rapidă: *formele „explozive" ale cancerizării cirozei hepatice* (10) sau „pseudosupurative" (5), cu revărsat peritoneal hemoragic, sau chiar cu un hemoperitoneu catastrofic (9).

Dintre datele de laborator, unele ca: bilirubinemia, fosfataza alcalină, glicemia, TGP, leucograma etc. sînt variabile. Mai constante sînt următoarele:

— *Alfafetoproteina serică* („proteina fetală", o alfaglobulină) se detectează în cantități anormale în serul a 50—90% din bolnavii cu neoplasm hepatic, fiind una din metodele cele mai utile în diagnosticul acestei neoplazii. Îndeosebi, niveluri peste 500 ng/ml sînt sugestive pentru acest diagnostic, deoarece alfafetoproteina poate prezenta valori crescute și în hepatita virală (tranzitoriu), în alte carcinoame, în ciroză și în alte boli hepatice (9, 11, 12, 13).

— *Scintigrama hepatică*, mai ales dacă este efectuată cu un nou izotop *gallium-67* (care este selectiv reținut de celulele neoplazice hepatice), permite diferențierea de ciroza hepatică. Cu acest izotop, hepatomul apare cu arii de intensitate crescută, în timp ce cicatricea cirotică rămîne cu o densitate scăzută (9).

— *Biopsia hepatică*, cu examenul citologic, constituie metoda cea mai sigură (dacă nu este contraindicată).

— *Frecvența și rolul antigenului* $HB_s$ sînt analizate în continuare.

## ROLUL VIRUSULUI HEPATITEI B

*Observații clinice.* Trebuie menționat că rolul hepatocarcinogenetic al hepatitei virale fusese sugerat încă după 1950, de o serie de autori, care prin studii clinice și anatomo-clinice a făcut o legătură de cauzalitate între hepatita virală, ciroza hepatică, și hepatomul malign (14, 15, 16).

Interesante, în acest sens, sînt și observațiile lui *Tareev* (17), care privesc două cazuri de cancer primitiv hepatic, apărute la 2 copii, unul în vîrstă de 6 luni și altul de 2 ani. Ambii se născuseră din mame bolnave de hepatită în cursul graviditătii, dintre care una cu hepatită virală acută, iar cealaltă cu hepatită cronică recidivantă.

*Cercetarea antigenului* $HB_s$. Odată cu descoperirea antigenului Au ($HB_s$), dispunem de un marker specific pentru detectarea virusului B al hepatitei virale în toate formele evolutive ale acesteia: hepatita acută, hepatita cronică de tip B și ciroza postnecrotică (macronodulară). Examinările pentru detectarea acestui antigen al virusului hepatitei B au cuprins însă nu numai bolile hepatice cu o astfel de etiologie plauzibilă, dar și cancerul hepatic, precum și grupe largi de populație, pentru depistarea purtătorilor aparent sănătoși de virus ($HB_s$). Datele constatate au adus un nou și puternic suport pentru rolul oncogen al virusului B.

*Argumente epidemiologice.* S-a constatat o suprapunere a ariilor geografice cu maximă frecvență a purtătorilor de antigen $HB_s$ și a hepatitei virale de tip B, cu ariile de maximă incidență a cirozei macronodulare (postnecrotice) și a cancerului hepatic.

Astfel, frecvența purtătorilor de antigen $HB_s$, cercetată printre donatorii de sînge din țări din Africa și

Asia se prezintă astfel:

— Mozambic 15%
— Senegal 11%
— Nigeria 6,3%
— Etiopia 6%
— Ghana 5,9%
— Kenya 5,6%

Ori, în aceste țări cancerul hepatic apare cu cea mai mare frecvență (de la 10—100 de ori mai frecvent decît în țările europene). Date similare se constată și în țările din sud-estul Asiei. Astfel, în Singapore frecvența purtătorilor de antigen $HB_s$ printre donatori este de 7,8% (18). Menționăm că, în majoritatea țărilor europene și în America de Nord, frecvența purtătorilor de antigen $HB_s$ variază în jur de 1%.

Datele de mai sus pledează pentru o incidență crescută a hepatitei virale în regiunile tropicale (19), întreținută probabil și prin transmiterea suplimentară, prin înțepături de insecte (țînțari). Un alt aspect particular este și incidența mare a hepatitei și a purtătorilor de antigen la copii (18).

*Frecvența crescută a antigenului $HB_s$* în cancerele hepatice, de 35—80% constituie un alt argument (21, 22, 23, 34). Prin cercetările făcute în diferite țări s-au constatat datele prezentate în tabelul XVI. Se observă că în Franța și S.U.A. frecvența este mult mai redusă (24, 25).

Diferența procentuală, privind frecvența antigenului $HB_s$ în neoplasmul hepatic, în diferite țări (tabelul XVI) poate fi determinată de incidența variată a hepatitei virale și de intervenția altor factori hepatocarcinogenetici în țările cu o frecvență scăzută a antigenului $HB_s$.

S-au făcut ipoteze că rata înaltă a persistenței antigenului $HB_s$ la bolnavii cu neoplasm hepatic din zonele citate ar fi determinată de anumite defecte de imunitate la pacienții respectivi (ca în leucemii, limfoame, le-

*Tabelul XVI*

**Frecvența antigenului $HB_s$ în cancerul primitiv hepatic în diferite țări**

| Țara | Frecvența la % a antigenului $HB_s$ în cancerul hepatic | Martori (%) | Sursa |
|---|---|---|---|
| *Africa* | | | |
| Mozambic | 60 | 11,3 | *Sankalé*, 1976 |
| Senegal | 62 | 3 | *Vogel*, 1970 |
| Uganda | 40—55 | | |
| Nigeria | 40 | | *Nishioka*, 1975 |
| Kenya | 54,8 | | *Nishioka*, 1975 |
| Ghana | 80 | 2,6 | *Sankalé*, 1976 |
| *Asia* | | | |
| Japonia | 37,5 | | |
| Filipine | 62,5 | 14 | *Tong*, 1971 |
| Taivan | 80 | | *Nishioka*, 1975 |
| Hong-Kong | 80 | | *Simons*, 1971 |
| Singapore | 35 | 0,9 | *Nishioka*, 1975 |
| Birmania | 33 | 0,9 | *Nishioka*, 1975 |
| India | 41,2 | | |
| *Europa* | | | |
| Franța | 3 | 0,43 | *Bourgeaux*, 1973 |
| Grecia | 31 | 3 | *Hadziyanis*, 1975 |
| Anglia | 23 | sub 1 | *Reed* și colab. 1973 |
| Spania | 35 | | |
| *America de Nord* | | | |
| S.U.A. | 6 | | *Alpert*, 1971 |

pră, sindromul Down). Datele constatate de *Primack* și colab. (25), prin studii imunologice făcute în acest scop în Uganda, infirmă această ipoteză. Au fost cercetați, în acest scop, 49 de bolnavi cu carcinom hepatocelular, dintre care 26 de cazuri de cancer asociat cu ciroză, la care antigenul $HB_s$ era prezent la 19 (72%), și 23 de cazuri de neoplasm fără ciroză, la care antigenul $HB_s$ era prezent la 11 (52%). Testarea imunologică a cuprins : imunoelectroforeza, testarea imunității (reactivității) celulare prin testul de sensibilizare locală cu 1-cloro-2-4-dinitrobenzen (DNCB), testul tuberculinic intradermic cu PPD, testul cu streptokinază-streptodornază, testul cu antigen urlian și testul cu candidină (dermatofitină „0" 1/100) ; pentru testarea imunității umorale s-a folosit un vaccin antituberculinic administrat subcutanat. Nu s-a constatat nici un caz de hipogamaglobulinemie, nici deficiența unei imunoglobuline specifice, iar toate celelalte teste au arătat o imunitate celulară și umorală normală. Aceste date pledează împotriva unui defect imunitar în privința incidenței mari a antigenului $HB_s$ la bolnavii cu neoplasm hepatic.

*Alte cercetări.* Date care sprijină rolul hepatocarcinogenic al virusului hepatitic B au fost aduse și prin alte cercetări. Astfel, *Maupas* și colab. (26), prin studii făcute în Mali și în Senegal, pe bolnavi cu neoplasm hepatic au constatat prezența anticorpilor anti-$HB_c$ (care sînt specifici pentru prezența și multiplicarea virusului B) într-o proporție de 70—92% la bolnavii cercetați.

Alți autori au urmărit bolnavii în succesiunea : hepatită virală acută → hepatită cronică → ciroză → carcinom hepatic (27,28). După *Okuda* (28), *oncogeneza începe din stadiul de hepatită cronică ; pentru o depistare mai precoce a malignizării, se recomandă cercetarea din timp prin testul cu alfafetoproteină*, înainte de instalarea cirozei.

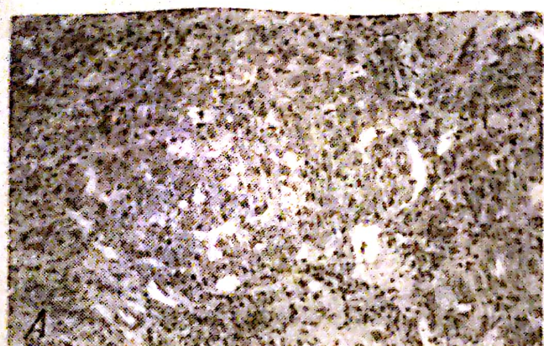
*Argumente histopatologice.* Într-o lucrare comunicată în al VI-lea Congres internațional de patologie infecțioasă (Varșovia, 1974), *Slusarezyk* și colab. (29) au constatat prezența antigenului Au atît în hepatocitele din nodulii cirotici, cît și în celulele canceroase la 4 din 8 cazuri cu ciroză și cancer primar hepatic.

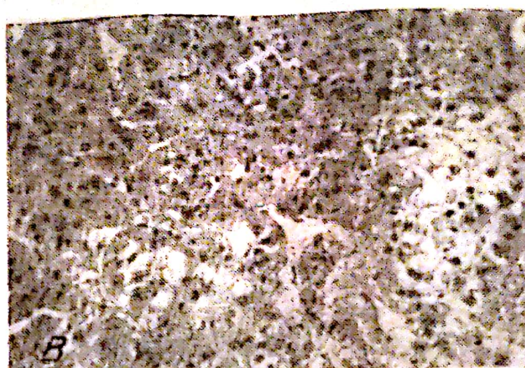
Într-un caz de hepatom cu antigen Au prezent, studiat în microscopie electronică și în imunofluorescență, *Bodin* și colab. (30) au constatat aceleași particule fluorescente și incluziuni ultrastructurale în hepatomul respectiv, similare cu incluziile vizualizate în hepatita virală.

Într-unul din cazurile de ciroză și hepatom studiate de noi (6), examenul histologic a arătat pe același cîmp, pe lîngă procesul marcat de ciroză, inflamație accentuată, proliferare neocanaliculară și regenerare epitelială, și o transformare edematoasă, așa cum rezultă din aspectele prezentate în fig. 52 A, B și C.

*Concluzii privind rolul oncogen al virusului hepatitei B.* Argumente clinice, de patologie geografică, epidemiologice, virusologice și histopatologice s-au strîns în ultimii 20 de ani, pentru a demonstra rolul hepatitei virale, și în mod special al virusului hepatitic B, în etiopatogenia cancerului primar hepatic. Este de conceput că procesul hepatitic, provocat de virusul B, poate conduce la oncogeneză, fie printr-o progresiune treptată : hepatită cronică → ciroză → hepatom, fie în alte cazuri, fără să se ajungă la ciroza macronodulară, printr-un proces discret cu prezența virusului oncogenic.

Nu apare o relație între anumite subtipuri ale virusului hepatitic B și hepatom. În Japonia, unde se apreciază că nu sînt rare cazurile mul-



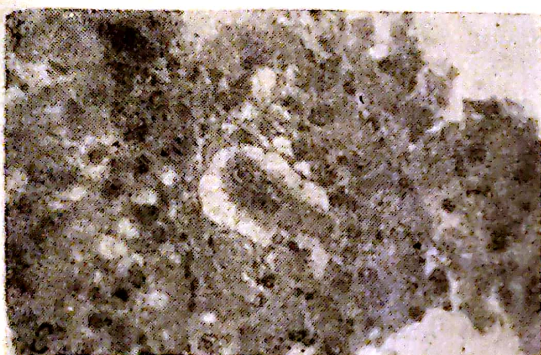




*Fig. 52. — A, B, C. — Ciroză portală* în stadiul avansat cu transformare malignă ; aspect de *hepatom (Şt. Dediu).*

tiple de hepatită cronică familială şi hepatom, asociat cu antigenul $HB_s$ (31), subtipurile au fost identice in fiecare familie studiată : fie *adr* in 3 familii (cu 11 purtători), fie *adw* în altă familie (cu 5 purtători). În Africa, subtipul predominant este *y*, iar în Asia este *d*. Nu s-a stabilit nici o relaţie între frecvenţa antigenului $HB_s$ şi a alfafetoproteinei.

Este posibil ca şi alţi factori adjuvanţi să contribuie, în prezenţa virusului B, la transformarea malignă a procesului hepatitic : subnutriţia, starea imunologică şi virulenţa agentului viral. Pe lîngă infecţia cronică cu virus hepatitic, alţi autori incriminează şi o *defecţiune imunitară, determinată genetic*. Astfel, *Denison* şi colab. (33) citează cazul a doi fraţi gemeni, care au murit de ciroză şi carcinom hepatic, cu antigen Au prezent, iar tatăl lor murise cu 23 de ani înainte, tot de cancer hepatic primar.

Rolul oncogenic al virusului B în producerea hepatomului nu exclude alte etiologii prin alţi factori hepatocarcinogenetici : chimici, toxici, parazitari, cu pondere geografică variată. Este de conceput, însă faţă de probele existente, că în zonele cu mare răspîndire în populaţie a virusului hepatitic B, acesta să fie responsabil de majoritatea hepatoamelor din zonele respective.

Proba definitivă se va putea aduce în două moduri :

— prin noi studii longitudinale ale purtătorilor de antigen $HB_s$ şi compararea lor cu frecvenţa cancerului primitiv hepatic ;

— prin introducerea unui vaccin eficace în zonele cu mare endemicitate de hepatită virală, ciroză şi hepatom, şi evaluarea statistică ulterioară.

## BIBLIOGRAFIE


1. **Richir Cl.** — Reflexions sur l'étiologie des cancers de foie, Rev. Méd. (Paris), 1964, 5, 7.
2. **Sagebiel R. W.** şi colab. — Primary carcinoma of the liver in relation to cirrhosis, Amer. J. clin. Path., 1963, 40, 516.
3. **Gall E. A.** — Primary and metastatic carcinoma of the liver. Relationship to

hepatic cirrhosis, Arch. Path., 1960, 70, 226.
4. Miyal K., Reubner B. — Acute Yellow Atrophy, Cirrhosis and Hepatom, Arch. Path., 1963, 75, 609.
5. Sankalé M. — Le cancer primitif du foie, Spectrum, 1974, 17, 5.
6. Voiculescu M., Golăescu Maria, Dediu Şt., Căruntu Verona, Şerban P., Taşcă G. — Relaţii între ciroza hepatică şi cancerul primitiv hepatic. Studiu clinico-statistic şi anatomopatologic, Viaţa med., 1972, 18, 829.
7. Voiculescu M. — Ipoteze şi date noi în etiologia cancerului primitiv hepatic, Viaţa med., 1972, 18.
8. Alpert M. şi colab. — Hepatom in Uganda, Lancet, I, 1 265.
9. Chao Chan — Primary carcinoma of the liver, Med. Clin. N. Amer., 1975, 59, 989.
10. Varay A. şi colab. — Les formes explosives de la cancérisation des cirrhoses du foie, Rev. int. Hépat., 1964, 4, 289.
11. Lotreanu V. — Alfa-1-fetoproteina, Viaţa med., 1975, 22, 35.
12. Rouslahti E. — Serum alfa-fetoprotein: diagnostic significance in liver disease, Brit. med. J., 1974, II, 527.
13. Luca N. şi colab. — Alfa-fetoproteina, Med. interna (Buc.), 1973, 25, 955.
14. Balméd A. şi colab. — Hépatome malin, hepatite virale. Etude anatomoclinique, Sem. Hôp. Paris, 1962, 3 514.
15. Kendrey S. — The role of viral hepatitis in the development of primary liver cancer, Orv. Hetil., 1957, 98, 1231.
16. Walshe Z., Wolff H. — Primary carcinoma of the liver following viral hepatitis. Rep. of two cases, Lancet, 1952, 6 752, 100.
17. Tareev E. M. — Aspects actueles du probleme de l'hépatite épidemique, Rev. med. franç., 1960, 4, 225.
18. Olufemi W. A. — Hepatitis B surface antigen and liver carcinoma, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 53.
19. Cockburn W. C. — The epidemiology of viral hepatitis in tropical countries, Amer J. Dts. Child. 1972, 123, 345.
20. Vogel L. şi colab. — Hepatitis assoc. antigen in Uganda patients with hepato-cellular carcinoma, Lancet, 1970, II, 621.
21. Tong J. M. şi colab. — Hepatitis A. A. and hepato-cellular carcinoma in Taiwan, Ann. intern. Med., 1971, 75, 687.
22. Simons M. J. — Au-Antigen in hepato-cellular carcinoma, Lancet, 1972, II, 1 089.
23. Bourgeaux C. şi colab. — Etude de l'antigène Au dans les cancers primitifs du foie, Biol. et Gastroent., 1973, 6, 133.
24. Alpert E., Isselbacher J. — Hepatitis assoc. antigen and hepatoma in the U. S., Lancet, 1971, II, 1 087.
25. Primack A. şi colab. — Immunological studies in Uganda patients with hepatocellular carcinoma, Brit. med. J., 1973, I, 16.
26. Maupas Ph. şi colab. — Relation carcinoma hépatocellulaire-virus hepatitique B, Nouv. Presse méd., 1975, 4, 1 962.
27. Smith J., Blumberg B. — Viral hepatitis, post-necrotic cirrhosis and hepatocellular carcinoma, Lancet, II, 953.
28. Okuda K. şi colab. — Clinical observations during a relatively early stage of hepatocellular carcinoma, Gastroenterology, 1975, 69, 226.
29. Slusarezyk J. şi colab. — Cellular localisation of hepatitis B antigen in primary liver cancer, în vol. Al. VI-lea Congr. inter. de patol. infect. (Varşovia, 23—27.IX.1974 (vol.).
30. Bodin F. şi colab. — Association hépatome-antigène Au, Nouv. Presse Méd., 1974, 3, 2 487.
31. Ohbayashi A., Mayumi M. — HBAg subtypes in familial carriers, Lancet, 1974, I, 507.
32. Sankalé M. — Antigène Au et cancer primitif du foie Rev. Méd. (Paris), 1976, 5, 59.
33. Denison E. şi colab. — Familial hepatoma with hepatitis-assoc-antigen Ann. intern. Med., 1971, 74, 391.
34. Nishioka K. — Viral hepatitis: the disease, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 57.
35. Reed W. şi colab. — Detection of $HB_s$ Ag by radioimmunassay in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma in Great Britain, Lancet, 1973, II, 690.

# HEPATITA VIRALĂ ŞI SARCINA

Hepatita virală în cursul sarcinii constituie o eventualitate deosebită şi alarmantă, care ridică mai multe probleme importante şi anume :

— frecvenţa hepatitei virale în cursul sarcinii ;

— diagnosticul hepatitei virale în sarcină ;

— influenţa sarcinii asupra evoluţiei şi asupra prognosticului hepatitei, la femeia gravidă ;

— problema transmiterii transplacentare a virusului hepatitic ;

— influenţa hepatitei asupra sarcinii : consecinţe embrionare şi fetale ;

— conduita profilactică şi probleme medico-legale.

## FRECVENŢA HEPATITEI VIRALE ÎN CURSUL SARCINII

Din totalul icterelor, care apar în cursul sarcinii, *hepatita virală* constituie afecţiunea cauzală cea mai frecventă : aproximativ 40% din cazurile de icter. Este urmată de *icterul idiopatic de sarcină* (icterul colestatic de sarcină, icterul recidivant colestatic de sarcină), care intervine în 30% din cazuri, iar în rest sînt variate afecţiuni ca : litiaza hepatică, recrudescenţe ale unor hepatite cronice pînă atunci latente şi alte cauze mai rare (1).

Frecvenţa hepatitei virale în cursul sarcinii variază după statisticile diferiţilor autori, din diferite ţări, în funcţie de :

— morbiditatea prin hepatită virală, variată după regiuni şi ţări ;

— exactitatea diagnozei, dificil de apreciat în lipsa unui diagnostic etiologic ;

— corectitudinea raportării, ţinînd seama că hepatita virală este o boală cu declarare obligatorie numai în unele ţări.

Din aceste motive, statisticile nu sînt comparabile între ele, cele mai corecte fiind în ţările cu declarare obligatorie a hepatitei.

În statistica din ţara noastră, *Kase* (2) constată o frecvenţă ceva mai mare a hepatitei virale la gravide, de 0,55% (calculată pe 26 862 sarcini), în comparaţie cu o frecvenţă de 0,24% la restul populaţiei. Această diferenţă arată, fie o receptivitate mai mare a gravidelor la hepatită, probabil din cauza unei expuneri mai mari la infecţie (tratamente, analize), fie o depistare mai bună faţă de restul populaţiei.

Datele din literatură sînt variate, proporţia fiind de 0,01—0,57% cazuri de hepatită în cursul sarcinii, în comparaţie cu 0,03—0,07% la restul populaţiei. În S.U.A., din statistica lui *Adams* şi *Combes* (3) rezultă o frecvenţă de 0,57%, iar în R.F.G. *Martini* (4) constată o frecvenţă de 0,04% faţă de 0,07% la restul populaţiei.

Pe baza statisticilor a 10 autori, însumînd 583 061 sarcini, *Wedemeyer* şi *Huchzermeyer* constată o medie de numai 0,04% şi apreciază că sarcina nu constituie *per se* o condiţie pentru o receptivitate mai mare la hepatita virală (1).

*Repartiţia frecvenţei hepatitei virale pe trimestrele sarcinii.* În această privinţă, datele tuturor autorilor concordă, arătînd o frecvenţă mai mare a hepatitei virale în ultimele 2 trimestre şi în special în ultimul trimestru de sarcină.

Astfel, în statistica noastră din 1953—1955 (5), la cele 100 de cazuri de hepatită virală la gravide, 25 de cazuri au apărut în trimestrul I, 41 de cazuri — în trimestrul al II-lea şi 34 de cazuri — în trimestrul al III-lea.

Aceeaşi constatare o face şi *Kese* (2), care constată o incidenţă maximă în trimestrul al II-lea şi al III-lea.

Însumînd statisticile a 34 de autori, cu 1 114 cazuri, se constată următoarea repartiţie pe trimestre de sarcină (1) : 18%, în trimestrul I ; 33%, în trimestrul al II-lea ; 49%, în trimestrul al III-lea.

Această frecvenţă crescută a hepatitei virale în a doua jumătate a sarcinii şi în special în ultimul trimestru se explică, fie prin suprasolicitarea ficatului de către gestaţie (2), fie ca un rezultat al investigaţiilor mai frecvente în această perioadă a sarcinii.

## DIAGNOSTICUL HEPATITEI VIRALE ÎN SARCINĂ

### DIAGNOSTICUL POZITIV

Diagnosticul pozitiv ridică unele dificultăţi, care ţin atît de diagnosticul uzual al hepatitei, cît şi de condiţiile speciale de apariţie : cunoaşterea ficatului normal de sarcină şi a celorlalte cauze de suferinţă hepatică în graviditate.

*Starea ficatului în sarcina normală* a fost analizată în literatura noastră medicală de *Ariadna Baltiev,* în lumina a 50 de referinţe bibliografice (6). Din sinteza acestor date, rezultă că — deşi gestaţia solicită un efort deosebit din partea ficatului — capacitatea funcţională a ficatului normal acoperă toate aceste cerinţe şi nu apar modificări hepatice caracteristice sau semnificative sarcinii. Este cunoscut că ficatul este un organ cu mare putere de regenerare şi cu o rezervă funcţională compensatoare, în aşa fel că mai mult de $^1/_3$ din ficat poate fi excizat chirurgical, fără să se afecteze gestaţia, după *Kevin,* citat de (6). În concluzie, nu se poate vorbi de ceea ce unii autori au denumit „ficatul de sarcină" sau o „labilitate fiziologică hepatică" într-o sarcină normală.

În ceea ce priveşte *testele funcţionale hepatice,* acestea prezintă numai mici modificări, reflectînd unele tulburări în metabolismul proteic şi lipidic, precum şi ale fosfatazei alcaline în sarcină. Se constată astfel o *proteinemie sub 6 g%,* iar în spectrul electroforetic, o scădere a albuminelor şi o creştere cu 10—15% a globulinelor (în special alfa şi beta), ceea ce determină mici modificări de disproteinemie. Dintre acestea, testul turbidităţii la timol este cel mai puţin afectat, fiind normal în primele 2 trimestre ; numai în 6% din cazuri prezintă valori

anormale în trimestrul al II-lea și în 15%, în trimestrul al III-lea, după *Friedman*, citat de (6). Aceste ușoare modificări ale testelor de disproteinemie, care nu reflectă leziuni hepatice, ci numai modificările proteinelor serice ale sarcinii se normalizează la 4—5 zile *post partum*.

Se mai constată creșteri ale *fibrinogenului* și ale *factorilor de coagulare* (complexul protrombinic). *Transaminazele* serice (TGP și TGO), ca și *aldolaza* serică prezintă valori normale în sarcină. *Fosfataza alcalină* serică prezintă valori crescute mai ales în trimestrul al III-lea. Semnificația acestei creșteri se discută, fiind atribuită de unii unei ușoare staze biliare, din cauza presiunii crescute intraabdominale prin prezența uterului gravid; după alții, ar fi determinată de un exces de secreție de hormoni estrogeni sau poate ar fi de origine placentară („fosfatază de sarcină").

În *metabolismul glucidelor*, se constată: o scădere a glicogenului (care ajunge în luna a IX-a cu 60% mai puțin față de rezerva normală), glicemia normală, scăderea toleranței la glucoză. Între 10 și 90% dintre gravide prezintă *glicozurie*, mai frecvent în primul trimestru și mai rar în ultimul trimestru.

În *metabolismul lipidelor*, se constată o hiperlipemie ușoară și treptată, spre sfîrșitul sarcinii, și mai ales o hipercolesterolemie, ajungînd la peste 250 mg% în luna a VIII-a, la mai mult de jumătate dintre gravide. Aceste variații lipidice sînt atribuite unor factori plurihormonali.

*Funcția de excreție*, testată cu bromsulfonftaleina arată valori anormale în sarcină (atribuite creșterii estrogenilor în sarcină), perfect reversibile după ce s-a produs nașterea.

De subliniat că toate modificările metabolice menționate mai sus se normalizează în perioada puerperală.

*D i a g n o s t i c u l   p o z i t i v* al hepatitei virale acute în sarcină se bazează pe trepiedul de date:

— date *epidemiologice*, rezultate din anamneză: contact infecțios în familie sau în colectivitate, inoculări accidentale;

— date *clinice*: simptome digestive, astenie, icter, ficat mărit;

— date de *laborator*: prezența antigenului $HB_s$ (în caz de hepatită virală B), transaminaze serice (TGP, TGO) cu valori crescute (la cîteva sute, sau la peste 1 000 U.K.), teste de disproteinemie cu valori crescute (timol, sulfat de zinc), bilirubinemia cu valori crescute, urobilinogenul crescut în urină.

*Puncția-biopsie* hepatică este greu de asigurat și nu este de consiliat la gravide.

Pentru asigurarea diagnosticului, se recurge la excluderea celorlalte cauze ale icterului la gravide *(vide infra)* și la repetarea testelor de laborator, ținînd seama că unele sînt temporar pozitive în sarcină.

## DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al hepatitei virale acute la gravide se suprapune cu *diagnosticul diferențial al icterului în sarcină*.

Apariția icterului în sarcină constituie o eventualitate rară, și anume 1 caz la 1 500—3 000 de sarcini. Se deosebesc două grupe de icter în cursul sarcinii (7):

— ictere care țin de sarcină (icter de graviditate);

— ictere care apar în sarcină, fiind determinate de un factor extern infecțios ori toxic (icter în graviditate).

## ICTERE CARE ȚIN DE SARCINĂ

Aceste ictere sînt complicații care țin de evoluția sarcinii.

a) *Icterul colestatic gravidic.* Acest icter, care apare în a doua jumătate a sarcinii, fiind denumit și *icter gravidic recidivant* (întrucît la gravida respectivă recidivează cu fiecare sarcină) sau *icter idiopatic de sarcină (Eppinger,* 1937) este un icter prin colestază intrahepatică pură, fără insuficiență hepatică.

*Clinic,* se prezintă sub forma unui *icter,* nu prea accentuat, dar însoțit de obicei de un *prurit intens* și supărător. Unele forme de colestază intrahepatică gravidică se manifestă numai cu acest prurit, fiind considerat ca o formă frustă a acesteia, așa-zisul *„pruritus gravidarum"*. Icterul se instalează în ultimele luni de sarcină, fără alte simptome premonitorii, fără crize dureroase, fără prodroame infecțioase sau digestive. Starea generală nu este afectată.

*Probele de laborator* redau constelația colestazei. Bilirubinemia este ușor sau moderat crescută, rareori se ridică peste 5 mg$^0/_0$ (8). Fosfataza alcalină este mai crescută ajungînd la peste 20 U. Bodansky $^0/_0$. Colesterolemia poate ajunge la peste 500 mg$^0/_0$. Transaminazele sînt normale sau puțin crescute. Testele de disproteinemie sînt normale. Timpul de protrombină nu este afectat. În rest, aspecte biologice uzuale ale sarcinii : testul cu B.S.P. arată valori crescute, V.S.H. este crescută, electroforeza prezintă modificările cunoscute.

Biopsia hepatică arată *colestază centrolobulară :* canalicule biliare dilatate, pigment biliar în celulele vecine (hepatocite, celule Kupffer). Spațiile portale sînt fără inflamație. Diagnosticul diferențial se face cu forma colestatică a hepatitei virale.

*Prognosticul* este bun pentru mamă : icterul cedează complet după delivrare, fără să lase nici o sechelă. Prognosticul este mai puțin bun pentru copil, în cazul unei nașteri premature.

Icterul poate recidiva în următoarele sarcini. Femeile cu icter colestatic de sarcină în antecedente sînt de 2 000—8 000 de ori mai susceptibile de a dezvolta icter medicamentos prin pilule anticoncepționale, în comparație cu restul femeilor (9).

*Tratamentul* este simptomatic și vizează calmarea pruritului. În caz de icter intens se recomandă *colestiramină* (Cuemid), de 3 ori cîte 4 g zilnic în suc de fructe, fiind dezagreabil de băut.

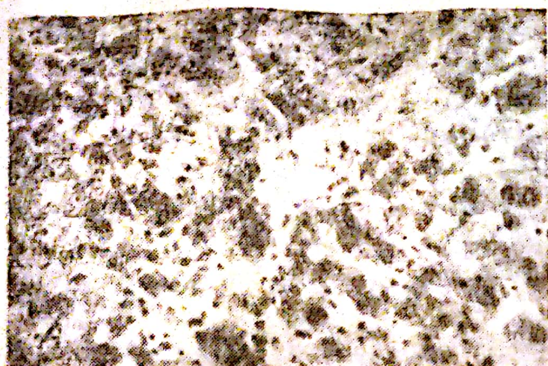
*Patogenic,* acest icter prin colestază intrahepatică este atribuit hormonilor gestaționali, inclusiv cei placentari, fiind comparabil cu icterul produs prin steroizi anabolizanți de tipul alkilați la C-17. Un mecanism similar este acela al icterului produs prin pilulele anticoncepționale. Se presupune că există și o predispoziție familială și anumite prevalențe geografice.

În Clinica I de boli infecțioase din București am diagnosticat adesea astfel de cazuri, iar observații similare au fost publicate de *Pavel* și colab., de *Prodrom* și colab. (10) și de *Slivischi* (11).

b) *Steatoza hepatică acută gravidică* (tip Sheehan). Această formă gravă de icter de sarcină, din fericire foarte rară, a fost izolată în 1940 de *Sheehan,* sub denumirea de *atrofie galbenă acută a ficatului în graviditate.*

Cazurile, probabil rar diagnosticate, sînt puține în literatură. Astfel, în R. F. Germania au fost publicate 2 cazuri (12), de asemenea în Franța (13, 14). Noi înșine am observat 2 cazuri, dintre care unul verificat necropsic (15) (fig. 53 A și B).

*Tabloul clinic* și evoluția acestei afecțiuni grave amintește pe aceea a unei hepatite cu evoluție fulminantă. Boala apare în ultimul trimestru



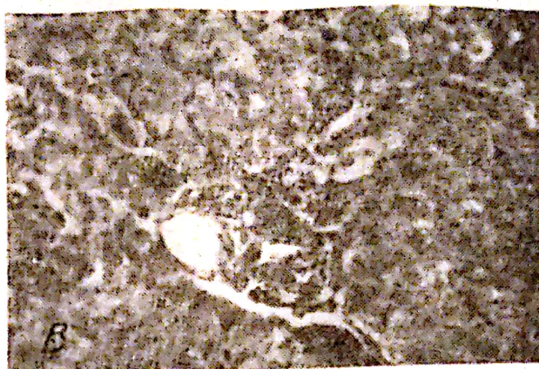




*Fig. 53.* — ***Steatoză hepatică acută de sarcină (sindrom Sheehan).*** Caz clinic observat în Clinica I de boli infecţioase — Bucureşti, *M. Voiculescu, N. Gheorghiu, Ileana Preda, I. Dancu.*

A — zona centrolobulară, cu intumescenţa hepatocitelor şi leziuni de degenerescenţă vasculo-grăsoasă, fără imagini de necroză şi de inflamaţie ; B — spaţiul port, cu zona periportală cu aspect în limite aproape normale ; discret proces inflamator periportal, fără leziuni hepatocelulare.

de sarcină, între a 33-a şi a 34-a săptămînă, cu afectarea stării generale, cefalee, greţuri, vărsături, dureri abdominale. Febra lipseşte. După cîteva zile, apare icterul care se accentuează repede.

*Clinic,* evoluţia este apiretică, cu semne de mare insuficienţă hepatică, oligurie, anurie, uremie, naştere prematură ; bolnavele exitează în 3—4 zile. Supravieţuirea este excepţională, puţinele cazuri fiind salvate printr-o cezariană aplicată precoce (8, 13, 14).

*Histologic* (fig. 53), acest icter se caracterizează prin absenţa necrozei hepatice şi a infiltraţiei ; celulele hepatice prezintă o degenerescenţă grăsoasă, cu aspectul unei steatoze spongioase („aspect spumos"), cu debut centroacinar. Electronooptic, tabloul este acela al unui reticul cu aspectul unui fagure.

*Datele de laborator* corespund unui icter obstructiv, cu fosfataza alcalină crescută. Testele de citoliză (TGP şi TGO) sînt normale, sau excepţional uşor crescute, ca şi testele de disproteinemie, care sînt puţin modificate. *Testele de coagulare sînt prăbuşite.* Leucocitoza este mare : 20 000—30 000/mm$^3$.

*Patogenia* acestui icter grav de sarcină şi aproape constant fatal nu este cunoscută. Aspectul aminteşte pe acela al steatozei hepatice, determinată de doze mari de tetraciclină.

c) *Icterul din disgravidii.* Acest icter apare foarte rar la începutul sarcinii, în *disgravidia precoce (hyperemesis gravidarum),* evoluînd cu o bilirubinemie moderată şi teste hepatice uşor modificate. Testele enzimatice sînt însă negative, atît în disgravidia precoce, cît şi în cea tardivă.

În *disgravidia tardivă* (eclampsie), s-au descris cazuri de icter cu evoluţie severă (16), care mai bine studiate, se încadrează probabil în steatoza acută hepatică de sarcină (tip Sheehan).

*Patogenia* acestor ictere este neclară, fiind atribuite numai în parte unui mecanism lezional hepatocelular.

## ICTERE DE SARCINĂ PRIN FACTORI EXTERNI

a) *Hepatita virală* acută însumează aproximativ 40% din cazurile de icter gravidic.

b) *Icterul grav prin tetraciclină.* Acest icter apare la 3—5 zile după instalarea unei terapii cu tetraciclină, pe cale intravenoasă în doze prea mari (2—4 g/24 de ore) şi se înso-

tește de insuficiență renală și uneori și de pancreatită. Testele de citoliză prezintă valori mult crescute.

Evoluția este letală în 1—2 săptămîni. Acțiunea tetraciclinei se exercită toxic asupra metabolismului hepatic, solicitat mai mult în cursul gravidității.

c) *Icterele determinate de diverse infecții*, icterele toxice și icterele medicamentoase din cursul sarcinii sînt eventualități posibile, dar mai rare.

## INFLUENȚA SARCINII ASUPRA EVOLUȚIEI ȘI PROGNOZEI HEPATITEI VIRALE

Influența sarcinii asupra evoluției hepatitei virale nu este privită în mod unitar. Studii clinice, cuprinzînd statistici numeric diferite, din 1945 și pînă astăzi, au condus la concluzii contradictorii privind durata, severitatea și letalitatea hepatitei virale la gravide. Trebuie subliniat că cei mai mulți autori nu au constatat deosebiri în evoluția acestei boli în sarcină, și sînt unii — între care și noi (5) — care au descris chiar o evoluție mai scurtă și mai ușoară a hepatitei virale la gravide. Există însă și autori, care au publicat statistici cu o evoluție mult mai severă a hepatitei virale la gravide.

Redăm o serie de statistici, grupate pe mari regiuni geografice.

### EVOLUȚIA HEPATITEI VIRALE LA GRAVIDE, DUPĂ LETALITATE

*În Europa:*

În *România*: după datele noastre, într-un studiu pe 100 de cazuri, observate în 1953—1955 și publicate în 1956 (5) rezultă o letalitate de 1%, în timp ce în seria martor de 200 de cazuri de hepatită virală la negravide, letalitatea a fost de 1,4%. Icterul ușor sau moderat a fost mai frecvent la gravide (84,6%), față de 64% la negravide. Sindromul hemoragic a apărut în 3% la gravide și în 8,5% la negravide. Formele severe au constituit 9% din cazuri la gravide și 15% la negravide.

Pe 88 de cazuri studiate la București, în 1955—1958, *N. Scurtu* și colab. (25) au constatat o letalitate de 1,1% și o evoluție în general favorabilă.

*Kese* (2) într-un studiu efectuat pe 151 de cazuri de hepatită virală la gravide, a constatat o letalitate de 1,92%, față de 0,5—3% la negravide, cu o predominanță a formelor medii și ușoare. *Köppich* (17) pe 30 de cazuri a observat o evoluție favorabilă, fără semne de gravitate și fără nici un caz letal.

*Alte țări din Europa*. Redăm cîteva statistici, cu un număr mai mare de cazuri, ale unor autori din variate țări (4, 18, 19, 20, 21).

| *Autori* | *Cazuri* | *Nr. de cazuri letale* |
|---|---|---|
| *Ingerslev* și *Teilum* (Scandinavia) | 91 | 1 |
| *Martini* (R.F.G.) | 56 | 0 |
| *Dörfler-Voigt* (R.F.G.) | 78 | 2 |
| *Vanista-Sousek* (Cehoslovacia) | 40 | 1 |
| *Kallai* și colab. (Austria) | 45 | 1 |

Pe baza a 27 de statistici, publicate de diverși autori din Europa și însumînd 864 de cazuri de hepatită virală la gravide, se ajunge la o letalitate de 1,5% pentru Europa (1), cifră în care se încadrează și datele din țara noastră.

*Țări în spațiul mediteranean:*

Statisticile autorilor din aceste țări redau o letalitate mult mai mare a gravidelor cu hepatită virală. Astfel, în Israel, *Zondek* și *Bromberg*, într-o statistică de 29 de cazuri publicate în 1947 (22), raportează o mortalitate de 17,2%, pe care o atribuie apariției hepatitei în stadiul

înaintat al sarcinii și denutriției anterioare. *Soferman*, în 1945, pe 37 de gravide cu hepatită virală din aceeași țară, constată o letalitate de 13,5%, la necropsie constatînd o atrofie galbenă acută. *Peretz* și colab., în 1959, la Haifa, pe 65 de cazuri constată o letalitate de 9% (citat de 1).

*Gelpi* (23), pe 16 cazuri în Arabia Saudită, constată 3 cazuri letale; *Pirinoli*, în Spania, pe 43 de cazuri comunică o letalitate de 15%; *Ezes* și *Bourdon* (1956), pe o statistică de 36 de cazuri, în Algeria, constată 22 de cazuri letale (citați de 1).

În total, pe 232 de cazuri de hepatită virală, la gravide din țările din spațiul mediteranean, se constată o letalitate de 23% (1).

*Țări din Asia*:

Letalitatea prin hepatită virală la gravide în India este de 40%, așa cum rezultă din cele 457 de cazuri, aparținînd la 6 statistici, publicate în 1955—1959, de mai mulți autori, și sintetizate de *Wedemeyer* și *Huchzermeyer* (1).

În Iran, pe un studiu de 61 de cazuri, publicat în 1973, *Borhannanesh* și colab. (24) constată o letalitate de 34%.

*America de Nord*:

*Adams* și *Combes* (3), pe 34 de cazuri studiate, au avut 1 caz letal. Alți autori, pe serii mici de cazuri (2—29 de cazuri), constată cifre variabile, însă mai mari ca în Europa. În total, pe 202 cazuri, publicate în 12 articole și sintetizate de *Wedemeyer* și *Huchzermeyer* (1), se constată o letalitate de 10%.

Din aceste date, rezultă următoarele:

— în țările europene, letalitatea de 1,5% a hepatitei virale la gravide este similară cu letalitatea generală prin hepatita virală, care variază pentru hepatita A între 0,2 și 2% și pentru hepatita B între 4 și 6% (1). Publicațiile asupra hepatitei virale la gravide nu prezintă însă date separate asupra evoluției hepatitei A și B;

— în celelalte țări și în special și în cele din Africa, letalitatea hepatitei virale la gravide este mult mai mare, variind între 23 și 40% (!).

Această discordanță evidentă de severitate poate fi determinată de următorii factori:

— *Starea de nutriție a gravidei* și lipsa de supraveghere de specialitate a sarcinii, ca și diagnosticul tardiv al hepatitei constituie factorul cel mai important. Din observațiile făcute de noi ca și de alți autori, rezultă că la gravidele cu o stare de nutriție bună, nesurmenate și supuse unor controluri regulate, cu rol preventiv, evoluția hepatitei virale nu este mai gravă, ci dimpotrivă, după unele studii, evoluează chiar mai ușor. Dimpotrivă, *stările de subnutriție* mai ales de carență de proteine și de vitamine și disgravidiile favorizează o evoluție gravă, fiind responsabile de letalitatea mare a gravidelor cu hepatită virală în Africa și în Asia. În acest sens, converg opiniile și studiile mai multor autori (1, 5, 21, 24, 25, 26). Ca un exemplu, se citează letalitatea înaltă a femeilor mahomedane gravide din epidemia 1964—1965 din Iugoslavia, în comparație cu restul populației (21).

— Un alt factor ar putea să fie reprezentat de *tulpini mai virulente* (subtipuri) ale virusului hepatitic, în regiunile cu letalitate mare. La capitolul de etiologie am arătat că subtipul *ayw* al virusului hepatitic B este mai răspîndit în regiunea mediteraneană și în Orientul Mijlociu, fiind responsabil de forme mai severe, față de subtipul *adw*, predominant în vestul Europei și în S.U.A.

— În fine, ar mai putea interveni și condiții inegale de cerce-

tare, în depistarea și înregistrarea tuturor cazurilor de hepatită virală la gravide, inclusiv a celor ușoare.

### TABLOUL CLINIC AL HEPATITEI VIRALE LA GRAVIDE ȘI URMĂRILE BOLII

În studiul nostru (5), am constatat o evoluție favorabilă a hepatitei virale la gravide, rezultînd și din frecvența formelor ușoare și medii, care au format 91% din cazuri, față de 85% la negravidele cu hepatită virală.

În studiul lor, *Scurtu* și colab. (25) constată, de asemenea, o simptomatologie mai atenuată, care pledează pentru o anumită benignitate a hepatitei în corelație cu sarcina. Se subliniază, de exemplu, că simptomele digestive deși prezente au fost mai atenuate (în loc să se sumeze, din partea sarcinii și a hepatitei).

Se constată o frecvență mai mare a pruritului (în 46,5% din cazuri), observație făcută și de noi, pruritul fiind prezent și din perioada preicterică, și cu o frecvență egală în toate lunile de sarcină (25). Semnificația pruritului, împreună cu fosfataza alcalină frecvent crescută, este aceea a unei colestaze.

*Icterul*, în cazurile observate de noi, a avut o durată medie de 16,5 zile, iar în cele observate de *Scurtu* a avut o durată de 13,4 zile, ceea ce reliefează, încă o dată o evoluție ușoară.

*Tulburările în metabolismul hidric* sînt prezente sub formă de edeme în 7,9% din cazuri și edeme + ascită în 3,4% din cazuri (26), exprimînd o sumare a acestor tulburări în sarcină și în hepatita virală.

*Sindromul hemoragipar* este prezent în 3—6,7% din cazuri, mai frecvent în ultimele luni de sarcină (5, 26).

Dintre *probele de disproteinemie*, noi am constatat testul turbidității la timol pozitiv în 89% din cazuri, *Scurtu* și colab. în 91% din cazuri, *Adams* și *Combes* (3) în 74% din cazuri.

*Formele clinice*, în studiul nostru, au fost ușoare în 51%, medii în 40% și severe în 9% din cazuri. De remarcat că formele severe au apărut numai în a 2-a jumătate a sarcinii, observație făcută și de alți autori (1, 2). Această evoluție, mai dificilă în ultimele luni de sarcină, poate fi atribuită surmenajului creat de sarcina în creștere, care solicită mai intens organismul, inclusiv funcțiile hepatice.

Faptul că, la gravidele cu stare de nutriție normală, hepatita virală nu evoluează mai grav, ci dimpotrivă prezintă o evoluție mai ușoară, așa cum au arătat concluziile studiului nostru în 1956, și care coincid cu acelea ale lui *Ingerslev* și *Teilum* (18), *Köppich* (17), *Martini* (4), *Scurtu* și colab. (25), ca și ale altora, nu poate fi explicat cu precizie. Noi am presupus (5) că această evoluție favorabilă ar putea fi atribuită activității crescute a corticosuprarenalei în timpul sarcinii, exprimată prin formarea crescută de cortizol și a produselor de reducție metabolică. Astfel, *Bayliss* și colab. (27) au constatat în plasma gravidelor o medie de 24 micrograme de cortizol și produși de reducere metabolică, față de media de 9,5 micrograme la femei negravide. Formarea crescută de 17-hidroxicorticosteroizi în sarcină ar explica și remisiunea clinică a artritei reumatoide a pacienților în cursul graviditații, pe lîngă o evoluție mai ușoară a hepatitei virale la gravide.

După *Scurtu* și colab. (25), depistarea mai bună la gravide, internarea și tratamentul instituit precoce contribuie la evoluția favorabilă a bolii.

Cu toate aceste observații asupra relativei benignități a hepatitei vi-

rale la gravide, trebuie să atragem atenţia asupra evoluţiei mai severe a hepatitei în ultimele luni de sarcină, care pune probleme mai dificile, necesitînd o observaţie şi îngrijiri deosebite.

De asemenea, hepatita virală, apărută în cursul lăuziei, evoluează mai sever, aşa cum a constatat *Kese* (2) pe 12 cazuri observate.

*Consecinţele hepatitei virale.* Cu privire la frecvenţa cronicizării hepatitei la gravide există prea puţine observaţii controlate pentru a putea trage concluzii ferme. Din studiile lui *Kese* (2), rezultă că 8,6% dintre gravidele cu hepatită virală au rămas cu hepatită cronică, ceea ce nu diferă mult faţă de incidenţa generală. După observaţiile noastre, frecvenţa cronicizării depinde de tipul de hepatită virală inclus în statistici, ţinînd seama că hepatita virală de tip B oferă un risc mai mare de cronicizare.

*În concluzie :*

— Evoluţia hepatitei virale la gravidele cu o stare bună de nutriţie şi o supraveghere bună şi o depistare precoce este favorabilă, înscriindu-se în evoluţia uzuală a bolii sau chiar, după unele studii, avînd o evoluţie mai uşoară decît la negravide.

— Dimpotrivă, evoluţia este severă şi cu o letalitate mare la gravidele aflate în stare de malnutriţie pronunţată şi neîngrijite în mod satisfăcător.

— Evoluţia hepatitei virale, chiar la gravidele aflate în bune condiţii, poate fi mai severă în ultimele luni de sarcină.

## EFECTUL SARCINII ASUPRA HEPATITEI CRONICE ŞI A CIROZEI

Graviditatea poate agrava o stare posthepatitică virală — hepatită cronică sau ciroză — aşa cum au arătat atît observaţiile noastre, cît şi ale lui *Bruckner* şi colab., demonstrînd că starea posthepatitică se agravează după naştere în 33,1% din cazuri (45). Noi am relatat cazul unei bolnave cu hepatită cronică (survenită după o hepatită virală), care în decurs de mai mulţi ani a avut 4 sarcini (toate pierdute prin avort sau naşteri premature), cu fiecare sarcină prezentînd icter şi intensificarea celorlalte semne de hepatită, care dispăreau după naştere, hepatita cronică rămînînd latentă (5).

Urmărind evoluţia a 13 femei cu ciroză şi sarcină, *Whelton* şi *Scheila Sherlock* au constatat o deteriorare a bolii (icter intensificat, hemoragii, insuficienţă hepatică), cele mai multe recuperînd după naştere.

Alţi autori au constatat un efect nociv asupra copiilor născuţi din mame cu ciroză hepatică ; astfel, din 15 cazuri observate au fost 7 naşteri cu copii normali, 3 morţi fetali, 4 avorturi spontane şi 1 mort neonatal (copil malformat).

## PROBLEMA TRANSMITERII „VERTICALE" (TRANSPLACENTARE) A VIRUSULUI HEPATITIC *

Transmiterea transplacentară („verticală") a virusului hepatitic constituie o problemă mult controversată. Cercetările şi observaţiile au fost dificile, din cauza imposibilităţii de identificare a virusului he-

* Din observaţiile făcute de obstetricieni *nu s-a constatat o transmitere a infecţiei hepatitice prin laptele matern.* În observaţiile lui *Kese*, ca şi ale lui *Scurtu* şi colab., alăptarea naturală nu a condus la infecţia fătului. Este posibil ca virusul să nu se elimine prin lapte, sau că mama transmite prin lapte şi imunoglobuline specifice, care conferă nou-născutului o imunitate pasivă. Studii recente, pe un mare număr de sugari, născuţi din mame purtătoare de antigen $HB_s$, au eliminat de asemenea orice evidenţă de transmitere a virusului prin laptele matern. *Alăptarea la sîn în aceste cazuri este deci permisă* (56, 57).

*Tabelul XVII*

**Rezultatele cercetărilor asupra prezenței antigenului $HB_s$ la nou-născuți din mame purtătoare de antigen $HB_s$**

| Autori | Gravide cu $HB_sAg$ cercetate | $HB_sAg$ în cordonul ombilical | $HB_sAg$ la făt |
|---|---|---|---|
| *Stevens C.* și colab. (Taivan) | 158 | — | 63 (40 %) |
| *Schweitzer L.* și colab. (S.U.A.) | 21 | — | 1 |
| *Okada K.* (Japonia) | 7 | — | 3 |
| *Papaevangelou J.* (Grecia) | 12 | 3 | 0 |
| *Huchzermeyer H.* și *Wedermeyer H.* (R.F.G.) | 97 | 8 | 0 |
| *Buchholz H.* și colab. (R.F.G.) | 1 | — | 1 |
| *Hitchins A.* și colab. (Anglia) | 1 | — | 1 |
| *Aziz M.* și colab. (Pakistan) | 18 | 0 | 0 |
| *Skinhöj P.* și colab. (Danemarca) | 36 | — | 0 |
| *Punyagupta S.* și colab. (Tailanda) | 14 | — | 0 |
| *London Th. W.* și colab. (S.U.A.) | 1 | — | 0 |
| *Alexion D.* și colab. (Grecia) | 10 | — | 0 |
| *Holzbach Th.* (S.U.A.) | 3 | 0 | 0 |
| Total | 379 | 11 | 69 |

patitic, motiv pentru care multe publicații s-au bazat pe consemnarea unei hepatite neonatale virale, ipotetice sau susținute pe criterii clinice și histologice. Posibilitatea de identificare a virusului hepatitic B, prin detectarea antigenului $HB_s$ (Au) în cordonul ombilical și în sîngele fetal, la mamele purtătoare de acest antigen, a adus date mai sigure, deși încă controversate.

În toate aceste cazuri, trebuie exclusă cu grijă posibilitatea transmiterii hepatitei virale în cursul delivrării (inoculare hematogenă prin leziuni ale fătului) sau imediat *post-partum* pe cale fecal-orală (28, 29). Rezultatele cercetărilor privind prezența de antigen $HB_s$ în sîngele nou-născuților din mame purtătoare de antigen Au (bolnave de hepatită sau purtătoare cronice de antigen), precum și în sîngele cordonului ombilical la naștere, sînt prezentate în tabelul XVII.

Datele sînt discordante, însă apare dominantă constatarea că transmiterea transplacentară a $HB_s$ Ag la făt constituie o eventualitate excepțională. În acest sens, pledează rezultatele celor mai mulți cercetători, care nu au găsit antigenul $HB_s$ la copii născuți din gravidele purtătoare de antigen (30, 31, 32, 33, 34, 35). Copiii respectivi au fost urmăriți după naștere cîteva luni — 2 ani, rămînînd indemni de hepatită și fără să prezinte $HB_s$ Ag. Uneori, ca în cazurile lui *Papaevanghelou* (37), s-a evidențiat antigenul $HB_s$ în cordonul ombilical în 3 cazuri din 12 cercetate. Autorul conchide că copiii născuți din mame purtătoare cronice de $HB_s$ Ag, în general, nu se infectează cu virus hepatitic înainte de naștere, deși există o intensă expunere la virus din partea mamei.

Anumite cazuri de transmitere transplacentară, comunicate de unii autori, sînt considerate a fi determinate de leziuni mecanice ale barierei placentare, care duc la infectarea sîngelui din cordonul ombilical cu sîngele contaminat al mamei, sau de o permeabilitate alterată a placentei (33). În alte situații, este posibil

ca transmiterea să se facă extrauterin, în timpul travaliului.

Cu totul particulară, în *Taivan* (*36*), apare marea frecvență de 40% a transmiterii transplacentare de $HB_s$ Ag de la mamele purtătoare de antigen. După autorii respectivi, transmiterea verticală, de la mamă la făt, se efectuează frecvent în această țară, unde prevalența $HB_s$ Ag în populație este de 5—20%, una din cele mai mari din lume. Autorii citează și observația lui *Okada* din Japonia (țară cu frecvenți purtători de antigen), după care antigenemia a apărut la 3 din 7 copii născuți din mame purtătoare de $Hb_s$ Ag.

O ipoteză ar fi aceea de ordin genetic, după care unele grupe de populație, purtătoare de o anumită genă, ar fi mai predispuse să dezvolte starea de purtător și să favorizeze transmiterea verticală.

Mai recent, datele contradictorii — privind transmiterea transplacentară (verticală) a virusului B — se explică prin prezența sau absența antigenului „*e*" din sîngele gravidelor $HB_s$ Ag pozitive. Numai gravidele $HB_s$ Ag pozitive, care au în sînge și antigen „*e*", determină infecția fătului, în timp ce acelea cu anticorpi anti-*e* nu determină infecția fătului. *Antigenul „e"* ar fi astfel un „marker" al infectivității în transmiterea verticală a virusului B (55).

*Rolul virusurilor hepatitice în etiologia hepatitei neonatale (congenitale).* Diagnosticul unei hepatite la nou-născut, imediat după naștere, este o problemă dificilă, punîndu-se toate problemele de diagnostic diferențial ale icterului la nou-născut (vezi în cap. *19*, „Hepatita virală a nou-născutului"), care cuprind numeroase posibilități etiologice și anume :

— hepatita congenitală prin diferiți agenți infecțioși (citomegalică, herpetică, rubeolică, din toxoplasmoză etc.) ;

— ictere prin boli hepatice ereditare (galactozemie, intoleranță la fructoză, sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor etc.) ;

— ictere prin obstrucții extrahepatice (atrezia de căi biliare etc.) ;

— icterul fiziologic ;

— ictere familiale ;

— ictere hemolitice (familial, infecțios, prin izoimunizare).

După elucidarea acestor cauze — rămînînd în cadrul hepatitelor neonatale — se apreciază că virusurile hepatitice A și B ar putea fi agenți frecvenți ai hepatitei neonatale, ca urmare a unei ipotetice transmiteri transplacentare. In acest sens, diferiți autori au publicat cazuri de hepatită la nou-născut, atribuite — pe criterii histologice — virusurilor hepatitice transmise transplacentar. Astfel, *Aterman* (40) publică, în 1963, 2 cazuri de hepatită neonatală cu celule gigante și sfîrșit letal, mama suferind cu cîțiva ani înainte de hepatită virală (purtătoare de virus ?). *Dibble* și colab. au descris, în 1954, cazuri de hepatită neonatală, care histologic prezentau leziuni avansate, compatibile cu o infecție *in utero* (41). De asemenea, *Krainin* și *Lapan*, în 1956, au observat 2 gemeni, care au decedat în primele zile după naștere cu icter prin hepatită, mama fiind suferindă de hepatită cronică (42). Alți autori au comunicat cazuri de hepatită după sarcini gemelare, în care numai unul din copii a prezentat o hepatită congenitală.

De subliniat că toate aceste observații, ca și altele publicate în literatură datează din anii cînd nu se putea identifica virusul hepatitic B, prin detectarea antigenului $HB_s$ (Au). Este posibil astăzi ca hepatitele congenitale de tip B să poată fi diagnosticate cu precizie. Așa cum au demon-

strat cercetările privind transmiterea transplacentară a virusului hepatitic B, această eventualitate rămîne foarte rară, poate chiar excepțională. De notat că în seria de 151 de cazuri de hepatită virală la gravide, studiate de *Kese* (2), autorul nu a putut confirma existența unei hepatite congenitale la nou-născuții respectivi prin examinări histologice. Într-un singur caz, la un copil născut la termen și viabil, autorul a putut presupune o hepatită congenitală pe date clinice și de laborator. *Pappo* și colab. într-un studiu recent (44) constată un risc important de hepatită la copii născuți din mame cu hepatită virală în timpul sarcinii și consideră hepatita congenitală ca o eventualitate plauzibilă.

Trebuie avut însă în vedere că hepatita neonatală poate fi rezultatul unei infecții la naștere și nu *in utero*, așa cum susțin între alții, *Kohler* și colab. (43), care au reușit prevenirea acestei hepatite prin administrarea la naștere de imunoglobuline specifice anti-$HB_s$.

## INFLUENȚA HEPATITEI VIRALE ASUPRA SARCINII. CONSECINȚE EMBRIONARE ȘI FETALE

### INFLUENȚA HEPATITEI VIRALE ASUPRA EVOLUȚIEI SARCINII ȘI A TRAVALIULUI

Hepatita virală influențează nefavorabil evoluția sarcinii, conducînd frecvent la nașteri premature, la avorturi și la unele dificultăți în travaliu (frecvența mai mare și severitatea hemoragiilor).

Astfel, în cercetarea noastră pe 50 de gravide cu hepatită virală (5), am constatat o evoluție normală numai în 52% din cazuri, nașteri premature în 40% din cazuri și avort în 8% din cazuri.

*Scurtu* și colab. (25), într-un studiu pe 72 de gravide cu hepatită virală, a constatat nașteri premature în 43,4% din cazuri și avorturi în 2,7% din cazuri. *Kese* (2) a constatat, în schimb, nașteri premature în 24,5% din cazuri și o frecvență mai mare a avorturilor (30,3%). *I. Bruckner* și colab. (45) pe 60 de cazuri de hepatită în cursul sarcinii constată nașteri premature în 28,6% din cazuri și avorturi spontane în 29% din cazuri.

Autori din alte țări constată, de asemenea, o frecvență mai mare a nașterilor premature, variind între 15,7% și pînă la 30%, după *Wedemeyer* și *Huchzermeyer*, în statistica lor care reunește datele mai multor autori (1). După *Frexinos* și colab. (26) în Franța, în statistica citată a lui *Wedemeyer* și *Huchzermeyer* (1), frecvența avorturilor a fost de 7,2%, cifră similară cu 8% constatată de noi (5).

Nașterile premature la gravidele cu hepatită virală, care sînt imputabile bolii pot avea următoarele cauze :

— modificări patologice ale placentei, prin tulburări metabolice determinate de hepatita virală, cu posibilitatea unei dezlipiri prin hemoragie ;

— sensibilizarea musculaturii uterine față de ocitocină, prin creșterea pigmenților și a sărurilor biliare (1, 2, 5). Un efect direct uterocontracturant al acestora a fost dovedit experimental de *Kese* (1, 46).

O altă acțiune nocivă a hepatitei virale în sarcină constă în creșterea incidenței și a severității hemoragiilor în perioadele a III-a și a IV-a ale nașterii, care au fost, după *Kese* (2), de 16,9%, față de 5,9% la restul parturientelor. Autorul stăruiește asupra apariției tardive a hemoragiilor (în perioada a IV-a), ca o caracteristică a acestui accident în nașterile gravidelor cu hepatită virală.

*Scurtu* și colab. (25) constată, de asemenea, o intensificare a hemoragiilor în cursul și după travaliu la gravidele cu hepatită virală.

Hepatita virală nu constituie un factor determinant în toxicozele gravidice precoce și tardive (poate doar predispozant).

## INFLUENȚA HEPATITEI VIRALE ASUPRA PRODUSULUI DE CONCEPȚIE

Efectele hepatitei virale sînt, în această privință, importante prin multiple aspecte.

*Imaturitatea* constituie consecința cea mai importantă, constatată de noi în 45,8% din cazuri, din care 13% imaturi neviabili (5), și de 48,7% din cazuri de *Scurtu* și colab., proporție care întrece de 2 ori proporția de imaturi constatată de autori în celelalte nașteri din maternitate (25). *Kese* (2) constată 29,4% imaturi, *Bruckner* și colab. — 30% (45), *Siegel* în S.U.A. (47) — 25% (față de 1,6% la martori).

*Mortalitatea perinatală* a fost de 11,1% în studiul lui *Kese*, dintre care peste jumătate morți intrauterin, iar restul în primele 10 zile după naștere, și de 21,7% în statisticile lui *Scurtu* și colab., mortalitatea fiind dată de imaturi și de subponderali. În statistica noastră, născuții morți au fost 2,1%, iar în cea a lui *Bruckner* și colab. — 9%.

Pe totalul cazurilor, rezultate din statisticile a 6 autori *(Martini, Dörfler, Adams, Dörfler* și *Voigt, Arora* și *Gelpi)*, cuprinzînd hepatita virală în stadiul înaintat al sarcinii, se constată o proporție de 9,9% născuți morți (1). După *Siegel* și colab., mortalitatea fetală crește în ultimul trimestru al gravidelor cu hepatită virală, ajungînd la 15% (53).

*Incidența malformațiilor congenitale* nu apare deosebită de frecvența normală, care este apreciată la 2—3%. În tabelul XVIII, este redată incidența malformațiilor congenitale, la copii născuți din gravidele cu hepatită virală.

Pe baza sumării a multor statistici, *Dörfler* (48) constată o medie de 3,5%, iar *Huchzermeyer* de 2,6%, ceea ce se încadrează în incidența normală a malformațiilor congenitale.

Din aceste date, rezultă că hepatita virală în graviditate nu constituie un risc crescut de malformații congenitale, sau — poate — are doar un efect teratogen minim (5, 6, 48, 50).

Tipul de malformații este variabil : anencefalism, microcefalie, surditate, atrezie intestinală, cardiopatii (persistența orificiului Botal), boala Little, sindrom Langdon-Down.

*Tabelul XVIII*

**Incidența malformațiilor congenitale la copii născuți din gravide cu hepatită virală**

| Autori | Nr. gravide cu hepatită virală | Defecte congenitale | |
|---|---|---|---|
| | | Nr. cazuri | % |
| *Voiculescu M.* și colab. | 50 | 2 | 4 |
| *Scurtu N.* și colab. | 72 | 2 | 2,7 |
| *Kese Gh.* | 142 | | 3,2 |
| *Bruckner I.* și colab. | 60 | 2 | 5,7 |
| *Huchzermeyer H.* și colab. | 495 | | 2,6 |
| *Harnack V., Martini A.* | 60 | 4 | 6,6 |
| *Ellegast* și colab. | 127 | 2 | 1,5 |

O anumită atenţie şi emoţie a provocat în 1965, lucrarea lui *Stoller* şi *Collman* (51), privind o anumită relaţie între incidenţa hepatitei virale şi a cazurilor de sindrom Langdon-Down, făcute de aceşti autori în statul Victoria din Australia. Se observă că sinuozităţile curbei naşterilor de mongoloizi urmează similar, la distanţă de aproape 1 an, curba morbidităţii prin hepatită virală. Alţi autori nu au putut confirma însă aceste observaţii (52).

*Concluzii asupra efectelor hepatitei virale materne asupra sarcinii şi a produsului de concepţie :*

Se constată o incidenţă ridicată privind :

— naşteri premature (25—40%) ;

— avorturi spontane (8—30%) ;

— imaturitatea nou-născuţilor (25—48%) ;

— mortalitate fetală (aproximativ 10%).

Aceste date sînt suficiente pentru a demonstra gravitatea efectului nociv al hepatitei virale materne asupra fătului, chiar dacă incidenţa malformaţiilor congenitale se menţine la cifrele uzuale. În cercetarea noastră, proporţia de imaturi şi de subponderali a fost de 52,1%, restul fiind imaturii neviabili (13%) şi născuţi morţi (2,1%). Numai 28,2% din copiii născuţi din gravidele cu hepatită virală au fost complet normali la naştere.

## CONSECINŢE ALE HEPATITEI VIRALE APĂRUTE PRE- SAU POSTCONCEPŢIONAL

În cercetarea noastră din 1956, am semnalat că hepatita virală survenită preconcepţional poate — prin persistenţa sau cronicizarea ei — să influenţeze nefavorabil produsul de concepţie. Într-o serie mică cercetată, numai 22 de cazuri, am constatat o incidenţă mare de imaturi, dintre care 3 au decedat, precum şi 2 cazuri de defecte congenitale.

Cercetînd cazurile de sarcină survenite după hepatită, *Kese* (2) a constatat că şi stările posthepatitice influenţează nefavorabil sarcina, dar într-o măsură mai mică. Astfel, influenţa nocivă a stărilor posthepatitice se manifestă în agravarea toxicozelor tardive, precum şi a hemoragiilor la naştere. Autorul nu a constatat o relaţie cauzală vădită între stările posthepatitice şi incidenţa naşterilor premature. Imaturitatea a fost constatată la limita superioară a incidenţei obişnuite. Mortalitatea prenatală şi incidenţa malformaţiilor congenitale figurează în această statistică cu un procent obişnuit.

În studiul lor, în 1973, *Bruckner I.* şi colab. (45) au constatat unele aspecte similare (agravarea disgravidiei şi a hemoragiilor la naştere), precum şi un risc de prematuritate important (22,4%) şi de avort spontan (14,4%). Copiii respectivi au prezentat tulburări de creştere şi de dezvoltare fizică, într-o proporţie semnificativă.

## CONDUITA PROFILACTICĂ ŞI PROBLEME MEDICO-LEGALE

Din datele prezentate, rezultă că apariţia hepatitei virale în timpul sarcinii poate crea uneori dificultăţi pentru sănătatea mamei, care pot fi prevenite printr-o bună nutriţie, o depistare precoce şi îngrijire corespunzătoare.

Efectul nociv al hepatitei virale asupra sarcinii şi a produsului concepţional este evident şi se manifestă prin frecvenţa crescută a întreruperii spontane a sarcinii (avort sau naştere prematură), prin riscul mare de mortinatalitate, de imaturitate (25—48%), de subponderabilitate, de icter neonatal, ca şi prin creşterea

mortalității neonatale și infantile și apariția mai frecventă a tulburărilor de creștere.

Față de frecvența acestor efecte nocive, întreruperea terapeutică a sarcinii se impune la gravidele suferinde de hepatită virală. Această întrerupere este admisibilă numai în primul trimestru de sarcină. În celelalte trimestre, întreruperea sarcinii se poate admite numai dacă hepatita virală se asociază cu o disgravidie tardivă, sau dacă evoluția hepatitei virale se prelungește și pune în pericol sănătatea sau viața mamei. În hepatitele virale severe și în precoma hepatică, nu se mai pune problema întreruperii terapeutice.

În general, este preferabil ca întreruperea terapeutică să se facă în convalescența bolii sau într-o perioadă de regresiune, întrucît actul chirurgical agravează, de obicei, evoluția unei hepatite virale în plină perioadă de stare.

Față de agravarea hepatitei cronice și a cirozei hepatice în graviditate, întreruperea terapeutică a sarcinii este ferm indicată la aceste persoane. Mijloacele anticoncepționale sînt, de asemenea, indicate.

Profilaxia hepatitei virale la gravide trebuie să cuprindă toate măsurile preventive aplicate la maximum: evitarea contactului cu sursele de infecție, evitarea manoperelor medicale inutile și a transfuziilor de sînge, folosirea de instrumente medicale perfect sterilizate.

Profilaxia cu gammaglobuline este indicată în caz de contact infecțios, metodă prin care se previne hepatita de tip A și — probabil — și hepatita de tip B, într-o oarecare măsură, ținînd seama de extinderea imunității în masă față de această hepatită (20—50%) din populație. Se poate recurge și la imunoglobuline specifice anti-Au, utilizate recent cu succes de *Kohler* (43), în prevenirea hepatitei virale neonatale de tip B.

Cazurile de hepatită virală la gravide trebuie spitalizate în condiții de perfectă izolare, iar asistența obstetricală trebuie acordată de centre specializate în acest scop, ținînd seama de unele pericole care apar în delivrare (hemoragii severe frecvente). Un tratament de susținere cu glucoză și vitamine este indicat în tratamentul hepatitei materne, grija față de prognosticul gravidei, fiind maximală.

Alăptarea sugarilor de către mamele purtătoare de $HB_s$ Ag *este permisă*, deoarece nu există riscul transmiterii virusului hepatitic B prin laptele matern (56, 57).

## BIBLIOGRAFIE


1. **Wedemeyer H., Huchzermeyer H.** — Virushepatitis und Schwangerschaft, Dtsch. Med. Wschr., 1974, 99, 1 833
2. **Kese Gh.** — Hepatita epidemică și sarcina, Teză de doctorat, I.M.F., Cluj-Napoca, 1974.
3. **Adams R., Combes B.** — Viral hepatitis during pregnancy, J. Amer. med. Ass., 1965, 192, 195.
4. **Martini A.** și colab. — Hepatitis und Schwengerschaft. Dtsch. med. Wschr., 1953, 78, 661.
5. **Voiculescu M., Golăescu Maria, Angelescu M., Rădulescu M.** — Influența hepatitei epidemice asupra sarcinii, Obstet. și Ginec., 1956, 5, 379.
6. **Baltiev Ariadna** — Ficatul în sarcina normală, Viața med., 1968, 15, 24, 1 657.
7. **Voiculescu M.** — Icterul în sarcină, Viața med., 1970, 17, 20, 914.
8. **Schmid M.** — Ikterus in der Schwangerschaft, Dtsch. med. Wschr., 1969, 94, 1 332.
9. **Haemmerli U., Uyss H.** — Recurent intrahepatic cholestasis of pregnancy, Medicina (Baltimore) 1967, 46, 299.
10. **Prodrom I.** și colab. — Asupra icterului idiopatic de sarcină, Viața med., 1966, 13, 1, 17.
11. **Slivinschi R.** — Contribuții la problema icterului gravidic recidivant, Viața med., 1966, 16, 11, 771.
12. **Kühn H.** și colab. — Akute Fettleber in der Schwangerschaft mit tödlichem

Ausgang, Acta hepato-splenol. (Stuttg.), 1967, 14, 65.
13. Laroche Cl. şi colab. — Steatose aiguë du foie au cours de la grossesse (syndrome Sheehan), Presse méd., 1969, 77, 279.
14. Eisenburg J. — Ikterus während der Schwangerschaft, Münch. med. Wschr., 1971, 48, 1 609.
15. Voiculescu M., Gheorghiu N., Preda Ileana, Dancu I. — Icter grav prin steatoză hepatică de sarcină (sindrom Sheehan), Com. Soc. patol. infect., Bucureşti, 1977.
16. Mühler E. — Ikterus als Symptom einer Spätgestose, Dtsch. med. Wschr., 1966, 91, 1 114.
17. Köppich F. — Hepatita epidemică, Ed. medicală, Bucureşti, 1953.
18. Ingerslev M., Teilum G. — Viral Hepatitis during Pregnancy, Acta. obstet. gynec. scand., 1951, 31, 74.
19. Dörfler R., Voigt A. — Virus hepatitis und Gravidität, Münch. med. Wschr., 1966, 108, 1 042.
20. Vanista J., Sousek O. — Jaundice during pregnancy, Cas. Lék. cesk., 1969, 108, 225.
21. Kallai L. şi colab. — Hepatitis and Schwangerschaft, Wien. Z. inn. Med., 1967, 48, 186.
22. Zondek B., Bromberg Y. — Hepatitis during Pregnancy, J. Mt. Sinai Hosp., 1947, 14, 222.
23. Gelpi A. P. — Fatal hepatitis in Saudi Arabian women, Amer. J. Gastroent., 1970, 53, 41.
24. Borhannanesh G. şi colab. — Viral hepatitis during pregnancy. Severity and effect on gestation, Gastroenterology, 1973, 64, 304.
25. Scurtu Natalia şi colab. — Corelaţii între hepatita epidemică şi sarcină, naştere şi produsul de concepţie, Obstet. şi Ginec., 1959, 6, 515.
26. Frexinos J. şi colab. — Hépatite virale et grossesse, Nouv. Presse méd., 1974, 3, 34.
27. Bayliss R. şi colab. — Plasma 17-hydroxycorticosteroides in pregnancy, Lancet, 1955, I, 62.
28. Schweitzer L., Spears R. — $HB_s$ Ag mother and infant, New Engl. J. Med., 1970, 283, 570.
29. Wright R. şi colab. — Cirrhosis assoc. with the Au antigen in an infant who acquired hepatitis from the mother, Brit. med. J., 1970, 4, 719.
30. Hotzbach Th. — Au Antigen Hepatitis in Pregnancy, Arch. intern. Med., 1972, 130, 234.
31. Alexion D. şi colab. — Australemie chronique asymptomatique et grossesse, Pediatrie, 1973, 7, 733.
32. London Th. W. şi colab. — Failure of transplacental transmission of Au antigen, Lancet, 1969, II, 900.
33. Aziz M. şi colab. — Transplacental and postnatal transmission of the HAA, J. infect. Dis., 1973, 127, 110.
34. Skinhoj P. şi colab. — HAA in pregnancy women, Acta path. microbiol. scand., 1972, 80, 362.
35. Punyagupta S. şi colab. — The epidemiology of $HB_s$ Ag in a high prevalence area, Amer. J. Epidem., 1973, 97, 349.
36. Stevens L. şi colab. — Vertical transmission of $HB_s$ Ag in Taiwan, New Engl. J. Med., 1975, 292, 771.
37. Papaevanghelou G. şi colab. — Transplacental transmission of HB virus by symptom-free chronic carriers monthers, Lancet, 1974, II, 746.
38. Bucholz H. şi colab. — HB Ag carrier state in an infant delievered by caesarean section, Lancet, II, 343.
39. Hitchins A. J. şi colab. — Serum hepatitis in late pregnany, Lancet, 1974, II, 343.
40. Aterman K. — Neonatal hepatitis at its relation to viral hepatitis of mother, Amer. J. Dis. Child., 1963, 105, 395.
41. Dibble H. V. şi colab. — Foetal and neonatal hepatitis and its sequelae, J. Path., Bact., 154, 67, 195.
42. Krainin P., Lapan B. — Neonatal Hepatitis in Siblings, J. Amer. med. Ass., 1956, 160, 937.
43. Kohler P. şi colab. — Prevention of chronic neonatal hepatitis B virus with antibody to $HB_s$ Ag New Engl. J. Med., 1974, 291, 1 379.
44. Pappo A. şi colab. — Evolution du risque encouru par les enfants nés pendant ou après une hèpatite virale maternelle, Rev. Roum. Med. intern., 1973, 10, 477.
45. Bruckner I., Pappo A., Taindel Cl., Georgescu D., Gheorghiev L. — Etude de l'hépatite virale en tant que facteur de risque chez les femmes enceintes et chez leur progeniture, Rev. Roum., Med. interna, 1973, 10, 397.
46. Kese G. şi colab. — Klinische Beobachtungen und exper. Unters. über die Rolle der Gallenfarbstoffe und Salze als Ursache der Fehl — und Frühgeburten bei Schwangeren mit Hepatitis, Zbl. Gynäk., 1963, 85, 1 318.

47. **Siegel M.** și colab. — Low birth weight and maternal virus diseases, J. Amer. med. Ass., 1966, 197, 680.

48. **Dörfler R.** — Über Häufigkeit hepatitischer Embryopathien, Arzneimittel-Forsch. W., 1958, 35—36, 779.

49. **Haemmerli U. P.** — Jaundice during pregnancy, Acta med. scand., 1966, **179**, suppl. **444**.

50. **Mureșanu P., Lupu V.** — Incidența malformațiilor congenitale în R. S. România și cîteva țări din Europa, Viața med., 1967, 24, 1 699.

51. **Stoller A., Collmann R.** — Incidence of infective hepatitis followed by Down's syndrome mine months later, Lancet, 1965, **II**, 1 221

52. **Koff R., Isselbacher K.** — Changing concepts in the epidemiology of viral hepatitis, New Engl. J. Med., 1968, 278, 1 371.

53. **Siegel M.** și colab. — Comparative fetal mortality in maternal virus diseases, New Engl. J. Med., 1966, 274, 768.

54. **Okada K.** și colab. — „e" antigen and anti-*e* in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants, New Engl. J. Med., 1976, **294**, 746.

55. **McAuliffe V.** și colab. — „e" = a third hepatitis B antigen? New Engl. J. Med., 1976, 294, 779.

56. **Besley P. R.** și colab. — Evidence against breast feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B, Lancet, 1975, **II**, 740.

57. **Krugman S.** — Vertical transmission of hepatitis B and breastfeeding, Lancet, 1975, **II**, 916.

19

# ASPECTE PARTICULARE ALE HEPATITEI VIRALE LA COPIL*

## EPIDEMIOLOGIE

Hepatita virală este o boală care atinge toate vîrstele. În diversele statistici, procentul cazurilor de hepatită virală a copilului — față de numărul total de cazuri — urcă pînă la 50%.

*Repartiția pe grupe de vîrstă.* Într-un studiu făcut pe 661 de cazuri (1953—1955) în Spitalul clinic de boli infecțioase „Colentina", s-a constatat că grupa de vîrstă 0—1 an a cuprins 23,8%, grupa de vîrstă 1—2 ani — 15,3%, grupa de vîrstă 2—5 ani — 20,5%, iar peste 5 ani — 40,4% din cazuri.

Într-un alt studiu (1955—1959), în același spital, pe 4 225 de cazuri (2), s-a observat că repartiția pe grupe de vîrstă a variat de la an la an, astfel : grupa 0—1 an între 8 și 22%, grupa 1—2 ani între 8,6 și 16,5%, grupa 3—7 ani între 34 și 55% și grupa 8—14 ani între 16,6 și 39%.

În anul 1973, din 1 219 cazuri de hepatită virală la copiii internați în Spitalul clinic de boli infecțioase „Colentina", repartiția pe grupe de vîrstă arată : 2,8%, pentru grupa 0—12 luni ; 6,8%, pentru grupa 1—2 ani ; 38,5% pentru grupa 3—7 ani ; 51,9%, pentru grupa 8—14 ani (16).

Datele prezentate mai sus arată o modificare deosebită în repartiția pe grupe de vîrstă a hepatitei virale la copil în ultimii ani pentru copiii internați în acest spital. S-a produs o scădere impresionantă a proporției cazurilor în primul an de viață de la 23,8% la 2,8% și o scădere a proporției de cazuri la vîrsta 1—2 ani de la 15,3% la 6,8%. Grupa de vîrstă 3—7 ani (preșcolari) s-a menținut cam în aceeași proporție. Grupa de vîrstă școlară (8—14 ani) a crescut proporțional ajungînd la 51,9% ; deci procentul actual al repartiției pe grupe de vîrstă arată o predominanță impresionantă a hepatitei virale la vîrsta școlară și preșcolară și o proporție foarte mică pentru grupele de vîrstă ale primilor trei ani de viață.

*Repartiția pe anotimp și luni.* Hepatita virală la copil predomină în lunile de toamnă și iarnă, aspect remarcat atît în studiile anterioare, cît și în cele foarte recente. Curba de morbiditate atinge un acmeu în lunile octombrie și noiembrie, apoi scade puțin, menținîndu-se la valori destul de mari în decembrie, ianuarie, februarie și martie, pentru ca în

---

* Capitolul este scris de Conf. dr. *Cl. Taindel*, Șeful Clinicii de boli infecțioase-Pediatrie, I.M.F. București.

lunile de primăvară şi vară, morbiditatea să aibă cele mai scăzute valori. În anul 1973, $^{2}/_{3}$ din bolnavii de hepatită virală au fost internaţi în lunile de toamnă, iarnă şi numai $^{1}/_{3}$ în celelalte luni (16). Această incidenţă sezonieră este asemănătoare cu aceea prezentată de alţi autori, în perioade diferite ale ultimelor 2 decenii.

Această incidenţă sezonieră a hepatitei virale, caracteristică pentru hepatita cu virus A, a fost observată şi în alte ţări din regiunile cu climă temperată.

La copilul mic, s-a observat o incidenţă mai uniformă în cursul anului, fapt interpretat ca argument în favoarea predominanţei hepatitei de inoculare la această vîrstă.

*Repartiţia pe sexe* arată o uşoară preponderenţă a îmbolnăvirilor la sexul masculin (53%) în studiul din 1955—1959 şi 50,2% în 1973, faţă de sexul feminin (2, 16).

*Prezenţa antigenului $HB_s$*, în diversele studii făcute la copil în ţara noastră, a fost constatată în proporţie de 13,2—18%, ceea ce dovedeşte că, spre deosebire de adult, la copil, predomină hepatita cu virus A (7, 16).

Prezenţa $AgHB_s$ la copiii cu hepatită variază cu vîrsta. Astfel, în studiile efectuate în 1973, în Spitalul clinic de boli infecţioase „Colentina", pe 1 219 cazuri de hepatită, $AgHB_s$ a fost constatat în 13,2% din cazuri (16).

Pe grupe de vîrstă, procentul cel mai mare de $AgHB_s$-pozitiv — 35,3% — a fost constatat la vîrsta 0—1 an, cînd — probabil — calea parenterală intervine mai frecvent în transmiterea hepatitei virale. Procentul de $AgHB_s$-pozitiv scade la 22,9% la vîrsta 1—3 ani şi la 7,5% la 3—7 ani, pentru ca să crească din nou la 15,2% la vîrsta şcolară.

Creşterea din nou a prezenţei $AgHB_s$ la şcolari se datoreşte probabil creşterii incidenţei manevrelor parenterale (IDR, vaccinări etc.), care se practică la vîrsta şcolară (16).

Repartiţia cazurilor de hepatită virală cu $AgHB_s$ pe luni este uniformă în tot cursul anului, reieşind că riscul infectării parenterale se menţine cu aceeaşi intensitate în tot cursul anului.

Repartiţia lunară a cazurilor de hepatită virală fără $AgHB_s$ urmează îndeaproape curba numărului total de cazuri, cu acmeu în lunile de toamnă şi iarnă, ceea ce poate demonstra că riscul infectării prin contact creşte evident în sezonul rece (16).

În ceea ce priveşte prezenţa $AgHB_s$ la hepatita virală pe sexe, se poate remarca că proporţia de cazuri cu $AgHB_s$-pozitiv este mai mare la băieţi (16,7%), decît la fete (10,1%).

*Hepatita posttransfuzională.* Transfuzia de sînge sau de plasmă poate transmite hepatita virală, cu atît mai mult cu cît proporţia de purtător latent de virus în rîndul populaţiei sănătoase este mai ridicată, atingînd, după unele statistici pînă la 5% (17).

Într-o lucrare efectuată pe 1 640 de copii, în 1966, în Spitalul clinic de boli infecţioase „Colentina", s-au constatat antecedente transfuzionale la 73 de copii (4). Dintre aceştia, 55 (75,3%) au prezentat în următoarele luni hepatită virală, ceea ce constituie o dovadă elocventă a pericolului mare de transmitere a hepatitei virale prin transfuzie de sînge.

În analiza făcută în 1973 (16), la acelaşi spital, pe 1 219 cazuri de hepatită virală la copil, s-au evidenţiat 14 cazuri de hepatită transfuzională (1,1% din totalul cazurilor de hepatită virală), din care 7 aveau $AgHB_s$ şi 7 erau fără $AgHB_s$. De remarcat, că 10 din aceste 14 cazuri au fost sugari în vîrstă de pînă la 1 an.

## CLINICA HEPATITEI VIRALE LA COPIL

### HEPATITA VIRALĂ LA COPILUL PESTE VÎRSTA DE 1 AN

*P e r i o a d a   p r e i c t e r i c ă* simptomatică, cu durata de 4—6 zile (rareori 10—12 zile), este prezentă într-un procent ridicat de cazuri, după unii autori pînă la 77% dintre copii.

*Tulburările digestive,* care predomină în perioada prodromală, sînt prezente la peste 70% din copii. De obicei, copiii prezintă inapetenţă şi tendinţa la vărsături. Vărsături au prezentat toţi copiii, la care debutul s-a manifestat prin tulburări digestive. Uneori, vărsăturile devin violente, dezvoltînd o stare de acetonemie, copiii prezentînd miros de acetonă al expirului, întovărăşit de o halenă fetidă. Deseori, se constată o simptomatologie dureroasă abdominală superioară, mai mult sau mai puţin evidentă, provocată de distensia capsulei ficatului. La unii copii, aceste dureri pot iradia în abdomenul inferior drept, rezultînd diagnosticul fals de apendicită, sau se pot întinde pînă în regiunea renală. Constipaţia sau diareea pot fi întîlnite destul de frecvent ; după unii autori, predomină constipaţia ; după alţi autori, diareea poate să apară în debutul hepatitei virale la 1/5 din copii.

*Fenomene generale* se întîlnesc destul de frecvent în această perioadă : uşoară cefalee, stare generală modificată, fiori şi uşoară ascensiune febrilă. Febra este, de obicei, relativ joasă, neregulată, cu oscilaţii de 1 grad între dimineaţă şi seară şi apare de obicei spre sfîrşitul perioadei prodromale.

Simptomele unei infecţii aeriene superioare apar uneori în debut, constituind debutul pseudogripal însoţit de hiperemie faringiană, bronşită şi tuse. Această modalitate de debut se întîlneşte destul de rar şi pune problema asocierii eventuale a unei viroze respiratorii, alături de hepatita virală.

Debutul pseudoreumatismal, cu artralgii, este excepţional de rar la copil.

Erupţiile sînt, de asemenea, rare ; cînd există, sînt de tip scarlatiniform, rubeoliform sau urticarian.

*P e r i o a d a   i c t e r i c ă   s a u   d e   s t a r e :*

*Icterul* este semnul, care marchează intrarea în perioada de stare. Aproximativ 15—20% din cazurile de hepatită virală nu prezintă fenomene prodromale, primul semn de boală fiind icterul. În general, pentru familie, primul semn de boală remarcat este coloraţia subicterică a sclerelor.

În hepatita copilului, icterul poate avea intensităţi variabile de la un subicter uşor, abia vizibil, pînă la colorarea întregului corp, de la oranj la galben-verzui. În majoritatea cazurilor, icterul este de intensitate medie sau discretă. Icterul intens este destul de rar şi excepţional atinge intensitatea observată la adult.

Durata medie a icterului este, în general, în jur de 17 zile. Icterul poate lipsi în perioada de stare a hepatitei virale, realizînd hepatita anicterică, într-un procent variabil de 3—5%, procent care însă nu reprezintă fidel realitatea, avînd în vedere dificultăţile de diagnostic. Procentul de hepatite virale anicterice este în realitate mai mare ; efectuînd cercetări clinice, epidemiologice, în focarele de hepatită virală, unii autori constată un procent de 20—40% de hepatite virale anicterice. Hepatosplenomegaliile, fără alte semne clinice, observate mai frecvent în ultimul timp la copii, pot fi legate şi de creşterea procentului de forme cli-





nice ușoare de hepatită virală la copil, trecute neobservate.

*Febra.* Deoarece bolnavii sînt internați în spital în stadiul icteric, apare adesea impresia falsă că hepatita virală evoluează fără febră. Măsurarea temperaturii la voluntarii infectați sau la cazurile care au dezvoltat hepatita în spital, au dovedit că boala este însoțită destul de frecvent de febră. Înălțimea și durata creșterii temperaturii sînt foarte diferite de la bolnav la bolnav, copiii mai mici prezintă mai frecvent febră și aceasta în valori mai ridicate ; totuși, chiar și la ei se depășește rar 38,5°. La copiii mai mari, febra apare mai rar. Febra dispare treptat după 3—4 zile, mai rar durează pînă la o săptămînă.

*Ficatul* este mărit de volum, în imensa majoritate a cazurilor ; datele procentuale ale cazurilor fără hipertrofie a ficatului sînt contradictorii oscilînd între 10 și 20%. În general, ficatul are consistența crescută și este sensibil la presiune ; mărirea de volum a ficatului se menține în general în timpul spitalizării.

Puțini copii pleacă din spital cu ficatul revenit la dimensiuni și la consistență normale.

*Splenomegalia* apare în 10—50% (în medie 30%) din cazuri.

Merită a fi subliniat că nu există o relație directă între gradul de hipertrofie a ficatului și splinei și intensitatea icterului.

*Tubul digestiv.* La copiii cu hepatită virală, frapează o limbă saburală alb-cenușie ; scaunul este în general deschis la culoare, încă din stadiul preicteric, devenind mai tîrziu cenușiu. În hepatita virală, nu se ajunge mereu la decolorarea completă a materiilor fecale.

*Adenopatiile* au fost observate inconstant de autori. Unii autori consideră adenopatia în cadrul unei hepatite virale o coincidență întîmplătoare.

*Fenomenele respiratorii*, rinitele, bronșitele, care apar la copilul cu hepatită virală, se pare că nu aparțin hepatitei, ci ar fi coincidențe, fiind determinate de alte virusuri coexistente.

*Sistemul cardiovascular.* Se constată la începutul bolii tahicardie, în special la copilul febril. Tensiunea arterială, în general, nu este modificată. Miocardita a fost descrisă foarte rar, manifestată prin modificări electrocardiografice.

*Fenomene cutanate.* Copilul prezintă aproape de regulă un facies particular „masca hepatitei epidemice“, caracterizat prin pomeții intens congestionați, contrastînd cu paloarea și tonul subicteric perioral, iar buzele sînt colorate roșu-închis cu nuanță violetă, bine delimitate de partea cutanată. Acest facies este mai rar întîlnit la copilul mai mare. Erupțiile cutanate de tip morbiliform, rubeoliform sau purpuric apar destul de rar ; se sting în general în 3—4 zile, rareori durînd peste 1 săptămînă. În general, erupțiile nu sînt pruriginoase. Erupții cu caracter hemoragic însoțit de alte manifestări hemoragice, apar în formele grave de hepatită virală.

*Aparatul excretor.* În debutul hepatitei virale se constată adesea o reducere marcată a cantității de urină. Această oligurie nu este datorată numai vărsăturilor, febrei sau unei alimentații deficitare din cauza lipsei de apetit, ci se bazează în special pe înmagazinarea extrarenală de lichide, care poate să se manifeste și prin edeme.

*Leucograma*, la majoritatea bolnavilor, este normală sau prezintă leucopenie, cu predominanța limfomonocitelor.

*Transaminazele* (TGP și TGO) prezintă valori crescute în cursul he-

patitei virale, atingînd valori mari din primele zile de icter, depășind 500 U.K. (6).

*Evoluția*. La copil, cele mai multe forme clinice de hepatită virală sînt ușoare sau de intensitate medie. Formele grave sau prelungite variază, în procente, după autor ; în Spitalul clinic de boli infecțioase „Colentina", în cercetările efectuate în 1955—1959 aceste forme nu au depășit 12%.

*Mortalitatea* globală în hepatita virală a copilului a cunoscut o scădere lentă și permanentă de la 5%, în 1955, la 2%, în 1959. Mortalitatea la copil, peste vîrsta de 1 an a scăzut de la 1,25% (în 1955), la 0,25% (în 1959). Aceste procente s-au menținut cu mici variații și în anii din urmă.

Incidența mică a formelor severe la copilul de vîrstă mai mare, asociată cu incidența sezonieră și scăderea mortalității, este un fapt care poate fi interpretat în sensul unei scăderi a incidenței hepatitei virale de tip B și predominanța hepatitei virale de tip A, care determină forme clinice mai ușoare.

Problema frecvenței *antigenului* $HB_s$ și a relațiilor cu forma etiologică nu este încă perfect elucidată. Studii recente au dovedit că prezența $AgHB_s$ servește ca test de diferențiere între hepatita cu virus A și cea cu virus B. După cum am relatat mai sus, la cazurile studiate de noi în 1973, procentul de cazuri cu $AgHB_s$ a variat între 22,9 și 7,5%, proporția mai mare fiind constatată la vîrsta de 1—3 ani. Cît despre persistența prelungită a $AgHB_s$ la o parte din copii, ea ar putea constitui un indiciu de prognostic pentru evoluția ulterioară a bolii, în sensul unei posibilități mai mari de evoluție spre cronicizare.

Un factor important în agravarea hepatitei virale îl are incontestabil *suprainfecția*, în timpul evoluției bolii. Suprainfecțiile virale determină agravarea hepatitei virale a copilului (3) ; se produce o prelungire a bolii și a duratei de spitalizare prin persistența mai îndelungată a icterului, normalizarea mai lentă a testelor de disproteinemie și încetinirea involuției hepatomegaliei. Rolul agravant rezultă și din procentul ridicat de recrudescențe, în cursul evoluției hepatitei virale la copil, în caz de suprainfecții virale (6,3%, după un studiu făcut în Spitalul clinic de boli infecțioase „Colentina", în 1962). Asemenea agravări au fost determinate de rubeolă, rujeolă, varicelă, parotidită epidemică, precum și de infecții virale ale căilor respiratorii. Procentul cel mai ridicat de recrudescențe a fost observat la bolnavii cu varicelă. Este probabil că celula hepatică sensibilizată de virusul hepatitei virale să răspundă prin accentuarea leziunilor, în cursul unor infecții cu virusuri de altă natură.

Suprainfecțiile bacteriene agravează într-o măsură și mai mare evoluția hepatitei virale la copil (1). Într-un studiu făcut în Spitalul clinic de boli infecțioase „Colentina" în 1961, proporția de recrudescențe printre hepatitele virale cu suprainfecții bacteriene a fost de 17,6%. Dintre suprainfecțiile studiate, cele streptococice par a exercita cea mai mare influență. Proporția de recrudescențe la acești bolnavi a fost de 22%, față de 16% la cei cu suprainfecții stafilococice. În general, suprainfecțiile bacteriene prelungesc durata bolii, a icterului, a hepatomegaliei și întîrzie normalizarea testelor de laborator. Merită a fi menționat și faptul că infecțiile bacteriene supraadăugate agravează evoluția hepatitelor virale severe și grăbesc instalarea comei.

*Diagnostic diferențial*. Hepatita virală constituie de departe

cea mai frecventă cauză de icter la copil. Din această cauză, în fața unui sindrom icteric, medicul se va gîndi — în primul rînd — la diagnosticul de hepatită virală.

Coroborarea datelor epidemiologice, clinice și de laborator, pot în general să stabilească ușor diagnosticul de hepatită virală.

Într-o proporție mică de cazuri, se impune diagnosticul diferențial cu alte sindroame icterice. În această situație, diagnosticul diferențial este același ca la adult (vezi capitolul 24).

### HEPATITA VIRALĂ LA SUGAR

În cele ce urmează, se descriu aspectele clinice ale hepatitei virale la sugar, adică la copilul în vîrstă de 4 săptămîni pînă la 12 luni.

Proporția de cazuri de hepatită virală la această vîrstă a scăzut mult în decursul ultimilor ani, față de numărul de hepatite de toate vîrstele. Astfel, de la 23,8% (în 1955) a scăzut la 2,8% (în 1973), din totalul de hepatite virale la copil (2,16).

În cadrul acestei vîrste, s-a observat o proporție mai mare de cazuri la sugarul în vîrstă de peste 6 luni, față de sugarul sub 6 luni. Această morbiditate crescută, mai ales la vîrsta de peste 6 luni, poate fi explicată prin rezistența conferită sugarului în primele 6 luni de viață, prin alimentația cu lapte matern, care poate aduce un grad de protecție față de unele infecții, micșorînd numărul tratamentelor parenterale necesare. În același timp, alimentația naturală reduce mult posibilitățile numeroase de contaminare digestivă.

În ceea ce privește repartiția pe anotimpuri și pe luni, există diferențe foarte mici între numărul de hepatite virale în diferitele luni, ceea ce se explică prin faptul că hepatita virală a sugarului este în majoritatea cazurilor determinată de virusul B, iar incidența hepatitei virale transmisă prin inoculare, în care este prezent antigenul $HB_s$, este uniformă în decursul anului.

Cercetarea $AgHB_s$, la cazurile de hepatită virală în 1973, a constatat cea mai crescută proporție a antigenului la vîrsta între 0—1 an, ceea ce dovedește, de asemenea, că la această vîrstă — probabil — calea parenterală intervine cel mai frecvent în transmiterea hepatitei virale.

În ceea ce privește repartiția pe sexe, este interesant de remarcat că, la această vîrstă, predomină sexul masculin. Într-un studiu din 1960, făcut în Spitalul clinic de boli infecțioase „Colentina", proporția a fost de 58,9% pentru sexul masculin, iar în studiul făcut în 1973 în același spital procentul a fost de 67% pentru sexul masculin.

În ceea ce privește influența stării de nutriție a copiilor, în morbiditatea prin hepatita virală, diferite studii au arătat că aproape 3/4 din sugarii bolnavi de hepatită virală prezentau distrofii de diverse grade. După opinia acestor autori nu ar fi vorba de o predispoziție specială a distroficului pentru hepatita virală, ci mai curînd faptul că acești copii distrofici ar fi mai frecvent expuși la o serie de examene de laborator sau la intervenții terapeutice, la internări în spitale pentru infecții respiratorii sau digestive.

*Perioada preicterică* simptomatică, cu o durată medie de 3 zile, este prezentă în mai mare măsură la sugar decît la copilul mai mare. După diverși autori, perioada preicterică în hepatita virală a sugarului apare la 60—90% din cazuri. Deci marea majoritate a sugarilor prezintă o simptomatologie variată, înainte de apariția icterului. Într-o mai mică proporție (10—40%), primul semn de boală este icterul.

Tulburările digestive sînt cele mai frecvente în perioada preicte-

rică. Sugarul refuză sînul sau biberonul, vomită și prezintă scaune diareice. Aproape în jumătate din cazuri, în perioada preicterică, sugarii fac febră, de obicei, relativ mică.

*Perioada icterică*. *Icterul*, care marchează debutul perioadei de stare, este în general mai intens decît la copilul mai mare. În general, durata medie de persistență a icterului este de 15 zile, ceva mai mică decît la copilul în vîrstă de peste 1 an. Este mult discutată problema paralelismului, care ar exista între intensitatea și durata icterului și gravitatea formei clinice. Se pare că nu se poate stabili acest paralelism absolut, dar se poate afirma cu siguranță, că intensificarea bruscă a icterului constituie un semn major, care anunță agravarea stării bolnavului.

*Ficatul* este mărit de volum și, în general, persistă pe toată durata spitalizării. În majoritatea cazurilor, se observă o mărire uniformă a celor 2 lobi hepatici, iar consistența ficatului este de obicei medie.

Evoluția volumului ficatului este variabilă. Uneori, în perioada de stare, ficatul rămîne staționar ca mărime, alteori se produce o ușoară regresie, care continuă apoi în convalescență. Destul de rar, se pot observa variații în dimensiune, în evoluția ficatului, cu creștere apoi descreștere și iar creștere și descreștere, realizînd un „ficat armonică".

*Splenomegalia* este mult mai frecventă în cazurile de hepatită virală la sugar (după unii autori în aproape 3/4 din cazuri), decît la copilul mai mare.

*Febra* apare destul de des în perioada de stare a hepatitei virale la sugar (4/5), mult mai frecvent decît la copilul mai mare. Febra este, în general, de mărime medie și de durată scurtă.

*Tulburările digestive* sînt rareori prezente în perioada de stare (inapetență, vărsături, diaree). Scaunele sînt de obicei, decolorate, iar urinile sînt hipercrome.

*Leucograma* în cursul hepatitei virale la sugar este necaracteristică.

*Testele de disproteinemie* nu sînt valoroase pentru diagnostic, deoarece nu se pozitivează întotdeauna în cursul hepatitei virale la sugar.

*Transaminazele*, în majoritatea cazurilor, ajung la valori foarte mari de la început, iar din a doua decadă a bolii, încep să scadă, menținîndu-se la valori ușor crescute cîteva săptămîni.

*Evoluția*. La sugar, evoluția hepatitei virale, în general, este mult mai severă decît la copilul mare. Mortalitatea variază după autori. În țara noastră, într-un studiu făcut în 1960 mortalitatea a fost de 8%; în 1973, mortalitatea prin hepatită virală la sugar a fost de 17,6%, față de o mortalitate globală pe toate vîrstele prin hepatită virală de 0,8% (16); de asemenea, formele severe realizează un procent mare de cazuri, care împreună cu decesele ajung uneori la un total de 50%. Numai aproximativ jumătate din cazurile de hepatită virală la sugar evoluează ca forme ușoare sau medii, care asigură revenirea la normal a funcțiilor ficatului.

În formele medii și ușoare, icterul dispare rapid; paralel ficatul și splina descresc. Uneori, persistă o hepatosplenomegalie timp îndelungat, ceea ce explică în parte, la copil, etiologia complexă a sindromului de „hepatosplenomegalie".

Ca și la copilul mai mare, și la sugarul cu hepatită virală, suprainfecțiile bacteriene (streptococice sau stafilococice), ca și suprainfecțiile virale (varicelă, rubeolă, rujeolă și oreion) au un important rol agravant asupra hepatitei virale. În aceste situații, se produce o prelungire a bolii și a duratei de spitalizare, prin per-

sistența mai îndelungată a icterului, normalizarea mai lentă a probelor biologice și încetinirea involuției hepatomegaliei. De asemenea, în aceste situații, procentul de recrudescențe este mai mare.

*Diagnosticul diferențial.* La sugar, hepatita virală ocupă un loc important în etiologia icterului. Diagnosticul diferențial al hepatitei virale la sugar se face cu o multitudine de sindroame, care prezintă icter și hepatosplenomegalie. Cea mai mare parte a icterelor la nou-născut își pot extinde evoluția peste vîrsta de 30 de zile, intrînd astfel ca sindroame icterice ale sugarului. Deosebirea hepatitelor virale de acestea este, deseori, deosebit de dificilă, chiar și în prezența unui laborator foarte modern și dezvoltat. Totuși, coroborarea semnelor clinice cu datele de laborator duce de cele mai multe ori la stabilirea etiologiei corecte a unui sindrom icteric la această vîrstă.

La sugar, mai frecvent decît la nou-născut, apar hepatite infecțioase, în cadrul unor infecții generalizate (salmonele, colibacil, proteus, stafilococ, streptococ, pneumococ, leptospire). În această situație, sugarul prezintă semnele clinice de septicemie cu febră, localizări septice variate și — în plus — icter și hepatomegalie. Hemocultura și culturile din produsele patologice ale organelor infectate ajută diagnosticul.

În afară de aceste date, în diagnosticul diferențial al hepatitei virale, la sugar, trebuie luate în considerare toate sindroamele descrise la diagnosticul diferențial al hepatitei virale la adult (vezi cap. *24*).

## HEPATITA VIRALĂ LA NOU-NĂSCUT

Perioada neonatală — primele 4 săptămîni de viață — reprezintă pentru nou-născut o perioadă de adaptare morfofuncțională de la viața intrauterină la cea extrauterină, motiv pentru care patologia acestei vîrste prezintă un polimorfism și o complexitate deosebită.

Problema icterului la nou-născut, deși oferă astăzi un vast material de observație clinică, asociat cu explorări funcționale de înaltă finețe, reprezintă un domeniu, în care factorii etiologici, nu sînt încă stabiliți, în toate situațiile.

Hepatita virală, una din cele mai importante cauze de icter la nou-născut, este produsă, de obicei, printr-o infecție fetală transplacentară. Virusul A al hepatitei virale este rar responsabil de producerea acestei boli, deoarece în organismul gravidei, în îmbolnăvirile cu tipul A de virus hepatic, viremia este de scurtă durată și anticorpii specifici, care apar rapid, trec la făt și-l protejează de boală. Infecția fetală cu virusul A se poate totuși produce, însă numai înainte de apariția anticorpilor specifici, eventualitate rară, deși posibilă.

De cele mai multe ori, *hepatita virală la nou-născut este determinată de virusul hepatitic B*, care este puțin antigenic și nu duce la formarea de anticorpi și care persistă îndelungat în sîngele mamei și trece în sîngele fătului.

### TABLOU CLINIC

Data apariției *icterului* este în funcție de momentul infecției fetale. Dacă infecția a fost precoce, icterul poate să apară chiar de la naștere. În cazul unei infecții tardive, icterul apare mai tîrziu, de obicei după 1—8 săptămîni de viață.

În mod obișnuit, icterul este precedat sau însoțit de *tulburări digestive* (lipsă de apetit, vărsături, diaree). Icterul apare la conjunctive și ulterior se extinde progresiv. Scaunele sînt decolorate uneori numai tranzitoriu, iar urinile sînt închise la

culoare. Ficatul și splina sînt mărite în volum. Starea generală a nou-născutului este alterată, curba ponderală în scădere, temperatura este ușor crescută sau normală. Hemograma este nemodificată (uneori leucopenie). Examenele de laborator evidențiază : scăderea colesterolului esterificat, creșterea transaminazelor, hiperbilirubinemie, scăderea stercobilinogenului fecal și creșterea urobilinogenului și a pigmenților biliari în urină.

Hepatita virală a nou-născutului poate evolua sub 4 *forme clinice:*

— forma *supraacută* sau *fulminantă,* la care se adaugă sindromul hemoragic, alterarea stării generale cu exitus rapid ;

— forma *acută,* cu instalarea progresivă a tuturor semnelor de boală, la care se adaugă sindromul hemoragic, infiltrația edematoasă și somnolență ; evoluția formei acute este mereu nefavorabilă (uneori, se instalează icter nuclear sau ciroză ; alteori, evoluție trenantă cu vindecare după o perioadă îndelungată ; mai rar, evoluție către comă și exitus) ;

— forma *benignă,* care seamănă cu un icter fiziologic prelungit, și care se vindecă (o evoluție tardivă către ciroză este posibilă) ;

— forma *pseudoobstructivă,* cu icter precoce și intens, scaune total decolorate, ficat mare și dur, splenomegalie, uneori sindrom hemoragic ; biochimic, hiperbilirubinemie extrem de mare și fosfataza alcalină serică foarte crescută.

*Evoluția* hepatitei virale la nou-născut este în general severă. Uneori, evoluția se face către vindecare. Mortalitatea este destul de mare. Evoluția formelor prelungite se face frecvent către ciroză.

### DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

În fața unui sindrom icteric la nou-născut, în afară de hepatita virală, trebuie puse în discuție următoarele entități clinice :

**A. Ictere ale nou-născutului cu hiperbilirubinemie directă :**

I. *Ictere hepatocelulare*

1. *Hepatite infecțioase* (altele decît hepatita virală)

a) *Hepatite infecțioase congenitale sau imediat neonatale:*

— Hepatita *sifilitică* din sifilisul congenital coexistă cu alte modificări specifice (sifilide cutaneomucoase, osteocondrită, coriză). În forma benignă, icterul este de intensitate medie, cu hepatomegalie și anemie. Anamneza, examenele serologice (la nou-născut și la părinți), asocierea cu alte leziuni luetice stabilesc diagnosticul. În forma gravă, icterul este intens, cu hemoragii multiple cutaneomucoase, hipertonie, convulsii, stare generală foarte gravă și evoluție rapidă și aproape de regulă fatală.

— Hepatita din *boala incluziilor citomegalice* reprezintă una din localizările acestei boli. Icterul este precoce și intens, cu hepatosplenomegalie și sindrom hemoragic (purpură, hemoragii digestive) și determinări renale. Evoluția este aproape constant și rapid fatală. Diagnosticul se poate pune prin evidențiere în sedimentul urinar a unor celule mari, cu incluziuni caracteristice „în ochi de bufniță" sau prin izolarea virusului din urină, salivă sau bilă. Histopatologic, se pun în evidență în diverse organe, celule voluminoase cu incluziuni nucleare și citoplasmatice.

— Hepatita din *toxoplasmoza congenitală* (15) apare în cadrul unei infecții generalizate, caracterizată prin hidrocefalie, retinocoroidită, convulsii, meningoencefalită, hepatită icterică cu hepatomegalie. Boala este gravă, de obicei incompatibilă cu viața. Diagnosticul se stabilește prin

izolarea parazitului din L.C.R., sînge, biopsii musculare, prin inoculare intraperitoneală la șoarece și prin pozitivarea reacțiilor serologice (testul de culoare Sabin-Feldman, reacția de fixare a complementului, imunofluorescența indirectă).

— Hepatita *herpetică* este o manifestare majoră a bolii herpetice sistemice, herpesul visceral al nou-născutului, care apare în special la imaturi. Boala se manifestă prin stare generală gravă, febră, erupție eritematoveziculoasă generalizată, icter, hepatomegalie, sindrom hemoragic și uneori meningoencefalită. Evoluția este către exitus în cîteva zile. Diagnosticul se sprijină pe leziunile cutanate și mucoase caracteristice, pe existența herpesului la mamă, în momentul nașterii. Histopatologic, apar celule gigante multinucleate și incluzii intracelulare. Virusul poate fi izolat pe culturi de țesuturi. Uneori, pot ajuta diagnosticul testele serologice.

— Hepatita *rubeolică* este una din manifestările secundare ale rubeolei congenitale (17). Rubeola la gravide produce o infecție cronică intrauterină a fătului, care continuă la nou-născut cu manifestări variate, printre care și hepatomegalie cu icter. Manifestările clinice cele mai importante ale rubeolei congenitale, care ajută la stabilirea diagnosticului sînt : cataracta, malformațiile cardiace și surditatea. Virusul rubeolei poate fi izolat din faringe, iar reacția serologică, care sprijină diagnosticul, este testul de inhibiție a hemaglutinării.

— Hepatita din *listerioza congenitală* (15) apare la nou-născutul infectat în cursul vieții intrauterine sau în cursul travaliului de la mama purtătoare de *Listeria monocytogenes*. Listerioza neonatală se manifestă în special sub formă de septicemie, cu diseminarea infecției în organe, printre care și ficatul, unde se produc granuloame și abcese. Evoluția este rapidă spre deces. Diagnosticul este sprijinit de existența unei septicemii a mamei în perioada neonatală, precum și pe izolarea listeriei de la nou-născut din sînge, urină, organe sau din lichidul amniotic.

— Hepatita icterigenă din *tuberculoza congenitală* apare rar, în cadrul unei tuberculoze evolutive a mamei. Tuberculoza congenitală transplacentară a nou-născutului poate realiza un tablou infecțios cu ficat mare, splină mărită, icter și alterarea profundă a stării generale și cu o evoluție severă fulminantă. Diagnosticul este ajutat de radiografia pulmonară, care evidențiază o granulie. Alergia tuberculinică este negativă.

— Hepatita cu *virusuri Coxsackie B* poate să apară la nou-născut în cadrul unui sindrom encefalo-hepato-miocardic grav cu icter, sindrom hemoragic, febră, tahicardie, zgomote cardiace asurzite, dispnee, cianoză și moarte rapidă. Infecția se realizează, de obicei, transplacentar sau imediat după naștere. Diagnosticul virusologic este foarte important. Virusul Coxsackie se izolează pe culturi de țesuturi sau prin inoculare la șoareci sugari. Testele serologice pot fi semnificative, mai ales anticorpii neutralizanți și fixatori de complement.

b) *Hepatita neonatală cu celule gigante* (11, 13). În majoritatea cazurilor, boala evoluează ca un icter mecanic, care nu se mai accentuează, cu o bilirubinemie serică directă crescută, cu timpul de protrombină prelungit și cu transaminaze crescute. Scaunele sînt decolorate sau complet acolice. În evoluția ulterioară, apare adesea o anemie foarte accentuată, determinată în special de o hemoliză crescută.

Evoluția poate fi: rapid letală, cu exitus în perioada neonatală (10—15% din cazuri), progresivă, cu exitus în aproximativ 2 ani (15 %), cronică, cu trecere în fibroză și ciroză (35 %), benignă (35—40 %).

Diagnosticul este posibil numai pe date morfologice prin puncție-biopsie hepatică, care poate să dea unele indicații și despre evoluția posibilă a bolii. Caracteristice sînt celulele gigante, grupate în număr diferit. Celula are un diametru de pînă la 400 microni și conține 10—40 nuclei. Citoplasma acestor celule are vacuole, pe care unii autori le denumesc balonizări. Cercetători moderni consideră că agentul etiologic ar fi virusul hepatitic B (infecție transplacentară).

c) *Hepatitele infecțioase bacteriene cu germeni piogeni* (15, 17) apar în cursul septicemiilor. Germenii cel mai frecvent incriminați sînt: streptococul, stafilococul, pneumococul, colibacilul și proteus. Icterul este determinat de leziuni infecțioase hepatice, dar și de o hemoliză exagerată provocată de germenii patogeni.

Evoluția clinică este uneori benignă. Alteori evoluează sever, cu exitus în primele 2 săptămîni. Acest gen de hepatite au devenit astăzi rare în urma progreselor în terapia antibacteriană. Diagnosticul se face prin investigațiile clinice și de laborator (hemoculturi, culturi din focarele septicemice și de la poarta de intrare; leucograma).

2. *Ictere prin boli hepatice ereditare:*

a) *Galactozemia* este determinată de un deficit în galactotransferază, enzimă celulară care intervine în conversiunea galactozei în glucoză-1-fosfat (10, 15). În lipsa acestei enzime, organismul nu poate metaboliza galactoza. Boala debutează la cîteva zile după începerea alimentației lactate, cu anorexie, vărsături, diaree, icter însoțit de anemie. Evoluția se face către ciroză, cu splenomegalie marcată. Galactozemia este de peste 1g ‰. Tratamentul indicat este regimul fără galactoză.

b) *Intoleranța ereditară la fructoză* (10) se datorește unei activități scăzute a aldolazei hepatice. Boala se manifestă din primele zile sau săptămîni de viață prin anorexie, grețuri, vărsături, accese de hipoglicemie (paloare, transpirație, tulburări de conștiență), întîrziere în dezvoltarea staturoponderală, hepatomegalie și icter. Diagnosticul este sprijinit, pe lîngă datele clinice, și de următoarele examene biologice: fructozurie, proteinurie, hiperbilirubinemie. Evoluția este letală prin ciroză hepatică. Excluderea din alimentație a fructozei antrenează dispariția tulburărilor.

c) *Hipertirozinemia* se datorește blocării activității enzimatice a tirozintransaminazei. Boala debutează în primele săptămîni sau luni de viață cu anorexie, vărsături, diaree, halenă cu miros de transpirație, manifestări hemoragice, hepatomegalie, icter, splenomegalie, convulsii, tulburări de mers, întîrziere în dezvoltarea intelectuală. Se decelează hipertirozinemie marcată, cu tirozinurie, anemie, trombopenie, hipoproteinemie. Tratamentul constă în regim fără tirozină, precum și doze masive de vitamina $D_2$. Evoluția este gravă, spre ciroză.

d) *Deficiența în alfa-1-antitripsină* (10, 11) este o tulburare recunoscută recent, cu manifestări de icter colestatic în perioada neonatală. Icterul apare în prima lună de viață și poate persista timp de mai multe luni. Ulterior, se poate dezvolta ciroza hepatică. Unii autori constată evidența unei infecții cu virus hepatitic B la nou-născuții cu deficit în alfa-1-antitripsină.

e) *Sindromul Dubin-Johnson* (15) este determinat de faptul că celula hepatică, cu toate că este capabilă de glicuronoconjugare, nu poate excreta bilirubina în căile biliare și ca urmare bilirubina conjugată este regurgitată în capilarele sanguine. Boala se manifestă prin icter variabil ca intensitate, hepatomegalie, colici abdominale, anorexie, urini hipercrome, scaunele aproape normal colorate. Bilirubinemia este crescută, iar la proba de eliminare cu BSP se înregistrează o retenție excesivă și o curbă de eliminare caracteristică. Urobilinogenul este crescut în urină, iar stercobilinogenul fecal este normal. Puncția-biopsie hepatică evidențiază acumularea în celulele hepatice a unor granulații brune. Evoluția este în puseuri și permite o viețuire îndelungată.

f) *Sindromul Rotor* este, de asemenea, o boală cu caracter familial cu icter caracterizat prin hiperbilirubinemie mixtă, bilirubinurie, aspect normal al veziculei și al căilor biliare la colecistografie, aspect normal al ficatului. Cauza este un defect de captare a bilirubinei libere de către celula hepatică. Evoluția este benignă.

g) *Colestaza intrahepatică familială (boala Byler)* este o boală recent descrisă, cu caracter familial, caracterizată prin colestază progresivă, deseori fatală. Copiii afectați au prurit sever, malabsorbție, rahitism. Icterul apare în perioada neonatală, dar deseori debutul bolii se situează după mai multe luni de viață. Prognosticul final nu este bine cunoscut.

II. *Ictere prin obstrucție extrahepatică*

Sindromul de obstrucție extrahepatică la nou-născut (15) realizează, în general, un *tablou de icter mecanic*, cu următoarele caractere : icter, care apare din primele săptămîni de viață, crește progresiv, ajungînd la o nuanță verzuie ; hepatosplenomegalie ; scaune albe, chitoase, fără stercobilinogen ; urini de culoare foarte închisă, din cauza cantității mari de bilirubină ; bilirubinemie directă crescută ; probe funcționale hepatice negative ; hipercolesterolemie ; fosfataza alcalină serică crescută.

Starea generală este bună la început, în stadiul de toleranță relativă, care durează cîteva luni.

După o perioadă de 4 luni pînă la 2 ani, apare stadiul de decompensare, se constituie ciroza biliară și simptomatologia se modifică. În acest stadiu, devine mai dificilă diferențierea de icterul prin hepatită. Peste 90 % din cazurile de obstrucție biliară extrahepatică la nou-născut sînt determinate de *atrezia biliară*.

a) *Atrezia congenitală a căilor biliare* rezultă, în general, dintr-o malformație a căilor biliare, determinată probabil de un proces inflamator în perioada fetală (10, 11, 15). În majoritatea cazurilor de hiperbilirubinemie directă la nou-născut, diagnosticul diferențial se face între hepatita neonatală virală și atrezia congenitală a căilor biliare. Semnele clinice și datele biologice nu reușesc să le deosebească în mod satisfăcător. Laparotomia exploratoare, metoda prin care se poate recunoaște atrezia biliară, trebuie practicată cu multă atenție. În această situație dificilă de diagnostic, devine foarte util testul excreției de $I^{131}$ roz bengal. Dacă substanța radioactivă este excretată prin scaun în 48—72 de ore, într-un procent de 10 % sau mai mult, testul indică obstrucție biliară incompletă. Dacă excreția este mai mică de 10%, testul indică obstrucție biliară completă, care apare la copiii cu atrezie biliară. Acest rezultat poate să apară și

în 20% din hepatitele neonatale cu colestază severă. Totuși, utilizarea corectă a acestui test, împreună cu puncția-biopsie hepatică, poate evita o laparotomie exploratoare inutilă.

Studii recente indică și alte tehnici, în scopul deosebirii cît mai exacte a hepatitei neonatale de atrezia biliară și anume : cantitatea de acid biliar seric, după administrarea de fenobarbital sau colestiramină ; testul hemolizei hematiilor cu peroxid ; testul de absorbție a vitaminei E.

b) *Sindromul de bilă groasă* reprezintă o cauză mai rară de obstrucție biliară extrahepatică, realizînd un tablou de icter pseudoobstructiv, determinat de prezența unui dop biliar intracanalicular. Acest dop poate lua naștere în cursul bolii hemolitice perinatale, în cursul icterului prin deficit enzimatic hepatic și după o hepatită. Evoluția este în funcție de cauza care l-a determinat. De multe ori, regresează spontan. Uneori, trece în icterul obstructiv și se termină prin decompensare hepatică.

c) *Chistul coledocului* constituie o cauză rară de icter obstructiv intermitent, leziune care se poate corecta dacă este recunoscută precoce.

### B. Ictere ale nou-născutului cu hiperbilirubinemie indirectă

I. *Ictere prin imaturitatea celulei hepatice:*

a) *Icterul fiziologic* (10, 11, 13, 15), sindrom icteric, care apare a treia zi de la naștere, are o intensitate variabilă și o durată de 3—10 zile, fiind determinat de mai multe cauze prezente la această vîrstă. În afară de icter, nou-născutul nu prezintă alte semne importante. Apetitul, digestia și curba ponderală sînt normale. Scaunele sînt normal colorate, urinile sînt clare, hiperbilirubinemia indirectă depășește 3 mg % și crește de obicei pînă la 8—10 mg %. Cînd bilirubinemia indirectă depășește 15—20 mg%, apare pericolul icterului nuclear.

b) *Deficiența ereditară de glicuroniltransferază (boala Crigler-Najjar)* determină un icter familial, prin defect enzimatic de glicuronoconjugare (lipsa activității glicuroniltransferazei sau a uridindifosfoglicuronildehidrogenazei). Acest sindrom se transmite recesiv autozomal (15). Icterul apare din primele 2—4 zile de viață. Dacă nu este tratat corect, acest icter neonatal sever duce la icter nuclear, caracterizat prin somnolență, hipertonie musculară, convulsii. Bilirubinemia, aproape în totalitate indirectă, atinge valori foarte mari de 30 mg %. Urinile sînt clare, scaunele sînt normal colorate. Activitatea glicuroniltransferazei, testată în punctatul hepatic, este nulă. Evoluția este foarte gravă, spre moarte, în primul an de viață.

c) *Boala Gilbert* (15), icter familial nehemolitic, recunoaște ca mecanism un defect de glicuronoconjugare. Icterul apare imediat după naștere sau mai tîrziu și evoluează cronic, în puseuri, declanșat de infecții sau de oboseală ; starea generală este bună, ficatul, splina, urina și scaunele sînt normale. Hiperbilirubinemia este indirectă. Probele hepatice sînt normale. Evoluția este benignă.

d) *Icterul prin lapte de mamă* (10, 15), formă comună de hiperbilirubinemie indirectă, apare la 1% din copiii hrăniți la sîn. În a doua săptămînă de viață, cînd icterul fiziologic se retrage sau a dispărut, continuarea hrănirii la sîn determină prelungirea hiperbilirubinemiei, care atinge valori maxime la o lună

și apoi descrește treptat. În cazul renunțării la alimentația la sîn, icterul dispare în 3—6 zile. Laptele mamelor acestor copii inhibă glicuroniltransferaza hepatică. Din laptele acestor mame s-a izolat 3-alfa-20-beta-diol, care inhibă glucuroniltransferaza la ficatul de cobai. Concentrația în bilirubină la acești copii nu crește la valori care să determine neurotoxicitate.

e) *Icterul asociat obstrucției intestinale,* bine cunoscut, apare de obicei în obstrucția părții proximale a intestinului subțire sau în stenoza pilorică (11).

f) *Hipertiroidismul congenital* poate prezenta o hiperbilirubinemie indirectă prelungită neexplicată.



În multe cazuri, nici una din aceste entități nu poate fi identificată și se spune că nou-născutul are o hiperbilirubinemie „idiopatică" sau un „icter fiziologic exagerat". Noi cauze de hiperbilirubinemie indirectă vor apărea pe măsura aprofundării cunoștințelor în ceea ce privește metabolismul bilirubinei.

II. *Ictere prin hemoliză crescută:*

1. *Anemii hemolitice ereditare enzimatice:*

a) Icterul grav prin *deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenaza eritrocitară,* apare în a 2-a sau a 3-a zi de viață, iar bilirubinemia crește rapid. Se constată: hemoglobina sub 10 g%, reticulocite 10—20%, leucopenie. Eritrocitele prezintă picnocitoză și fragmentări. Prognosticul este grav; netratat corespunzător, evoluează către icterul nuclear.

b) *Sferocitoza familială* sau *icterul hemolitic familial* (boala Minkowski-Chauffard) este o malformație familială a eritrocitelor. Boala debutează precoce, cu paloare intensă, icter hemolitic progresiv, hepatomegalie, splenomegalie. Hematologic, se constată: anemie normocromă, microsferocitoză, scăderea rezistenței osmotice globulare, creșterea sideremiei, eritroblastoză medulară. Tratamentul este splenectomia, transfuzii de sînge, corticoterapie (15).

2. *Ictere hemolitice de origine infecțioasă.* Septicemiile neonatale cu diferiți germeni pot determina o hemoliză acută cu icter. Asemenea anemii se observă mai ales în cursul septicemiilor cu anumiți germeni (streptococ, Clostridium perfringens, stafilococ, colibacil), ca și în tuberculoză, febra tifoidă, sifilis, malarie, kala-azar etc. Tratamentul este al bolii de bază.

3. *Ictere hemolitice prin izoimunizare.* Sînt determinate de imunizarea organismului matern printr-un antigen eritrocitar fetal, care lipsește de pe eritrocitele mamei. Antigenele sistemului Rh domină patogenia acestei boli. Incompatibilitatea în sistemul ABO este frecvent întîlnită, dar cazurile grave apar mult mai rar decît în sistemul Rh (15).

*Icterul hemolitic grav al nou-născutului,* manifestarea cea mai frecventă, apare în primele zile de viață. Scaunul are o culoare bilioasă. Ficatul și splina sînt mărite. Gravitatea acestei boli este accentuată de hemoragii (echimoze, purpură, epistaxis, hemoragii cerebrale sau digestive) și semne nervoase (convulsii, hipertonie generalizată). Numărul globulelor roșii scade foarte repede, ducînd la o anemie inportantă. Bilirubina indirectă este foarte crescută. Evoluția este de obicei scurtă. Copilul moare în 3—5 zile. Rareori, se produce vindecarea în general cu sechele nervoase, asemănătoare cu acelea din icterul nuclear.

## HEPATITA VIRALĂ RAPID PROGRESIVĂ SPRE INSUFICIENȚĂ HEPATICĂ

Ca și la adulți, și la copii apar cazuri de hepatită virală cu evoluție rapidă spre comă. Această evoluție fulminantă a hepatitei virale este mai frecventă la vîrsta mică și mai ales la sugari (10, 11, 13, 17).

În general, tabloul clinic al unei come hepatice la copil nu se deosebește mult de ceea ce este descris în situații similare la adult. Ceea ce însă deosebește fundamental coma hepatică la copil de aceea de la adult este durata mult mai scurtă a comei hepatice la copil. Spre deosebire de coma hepatică de la adult, durata de evoluție a comei hepatice la copil este în general de 24—48—72 de ore și nu rareori este chiar sub 24 de ore, cu atît mai scurtă cu cît vîrsta copilului este mai mică. Evoluția atît de rapidă a comei hepatice la copil impune ca eventualele măsuri terapeutice să se ia cît mai devreme posibil. Cu cît evoluția spre comă este recunoscută mai devreme și măsurile terapeutice clinice se iau mai devreme, șansele de evoluție bună sînt mai mari. Sesizarea semnelor clinice, care anunță evoluția spre comă, este deci deosebit de importantă pentru prognostic.

Primele semne clinice, care apar la copil și anunță agravarea și eventual intrarea în precomă, sînt semnele neuropsihice. Pînă în acest moment, copii veseli, vioi, cu o stare generală bună, cu un apetit corespunzător, devin destul de brusc, fie somnolenți, fie încep să prezinte o agitație, o neliniște, nu mai pot adormi, prezintă mișcări coreoatetozice sau coreiforme, sau fac convulsii tonicoclonice. Copiii mai mari, care devin agitați, părăsesc patul, se plimbă nejustificat în salon sau ies pe coridor, se bagă pe sub pat și revin în pat, ca ulterior să reînceapă agitația. Alteori, starea de somnolență alternează cu fenomenele de agitație.

Nu mult după apariția semnelor neuropsihice apare micșorarea ficatului, un semn deosebit de important. Micșorarea dimensiunilor ficatului se face cu o rapiditate deosebită, uneori observîndu-se în decurs de numai cîteva ore micșorarea cu mulți centimetri a ficatului, ajungîndu-se rapid la un ficat cu marginea inferioară la rebord sau chiar numai percutabil.

Alte fenomene clinice, care anunță intrarea în precomă, sînt tulburările digestive, mai ales vomismente abundente, precum și intensificarea icterului. Tot acum apare și caracteristicul foetor hepatic, determinat în principal de mercaptan.

Într-un studiu mai avansat al comei hepatice apare sindromul hemoragic. La copii, apar pe tegumente pete purpurice mici sau pete roșii mai mari. Și pe mucoase apar punctații hemoragice. Uneori, apare epistaxis. Hemoragiile în organe variate se manifestă prin vărsături în zaț de cafea, melenă sau chiar hemoragie meningiană. De obicei, apariția sindromului hemoragic anunță o comă ireductibilă de o gravitate maximă.

Patogenia, diagnosticul și tratamentul comei hepatice sînt aceleași ca cele descrise la coma hepatică a adultului.

## HEPATITA ANICTERICĂ A COPILULUI

După cum s-a mai relatat, alături de formele de hepatită virală icterică, există un mare număr de cazuri de hepatită virală anicterică. După unii autori, hepatita virală anicterică apare în cadrul unor epidemii într-un procent de 20—40 % (2, 13, 16).

În general, în aceste cazuri, se relatează semne clinice variate, trecătoare, care ar putea fi interpretate

ca stadiul prodromal al unei hepatite. Fenomenele clinice mai frecvent întîlnite sînt : tulburări gastrointestinale, hepatomegalie, discretă hipercromie urinară și ușoară și pasageră decolorare a scaunelor. La sugar, deseori, singurul semn al unei hepatite anicterice este diareea.

În urină, se constată creșterea urobilinogenului. Transaminazele prezintă valori crescute, ca în hepatita icterică.

Formele anicterice ale hepatitelor virale au o dublă importanță : epidemiologică, constituind un izvor de infecție capabil să transmită hepatita virală, cu atît mai mult cu cît copilul respectiv este considerat sănătos, și tratat ca atare ; clinică, constituind o sursă importantă de sechele posibile la nivelul ficatului. Posibilitățile de evoluție spre cronicizare și ciroză aparțin ambelor forme de hepatită virală, atît celei icterice, cît și celei anicterice.

În imensa majoritate a cazurilor, hepatita virală anicterică evoluează la copil ca formă ușoară.

Pentru prevenirea instalării hepatitei cronice sau a cirozei se impune ca, în timpul epidemiei de hepatită, să fie analizate cu multă meticulozitate toate îmbolnăvirile la copil, care clinic ar putea pune problema unei hepatite virale, studiate bine prin examenele de laborator și luate măsurile corespunzătoare.

## HEPATITA CRONICĂ A COPILULUI

Este aproape unanim admis că hepatitele cronice la copil, în țara noastră, sînt determinate în majoritatea cazurilor de hepatita virală (5, 9, 12, 13, 14, 17).

Se asistă în perioada actuală la o înmulțire progresivă a cazurilor de hepatită acută trecute în hepatite cronice. Procentul de cronicizare variază între 5—15 %.

Nu se cunoaște în măsură suficientă rolul virusului, pe de o parte, și rolul organismului, pe de altă parte, în procesul de cronicizare al bolii.

Un factor important de cronicizare este etiologia cu virus B. Mult mai frecvent trec în cronicitate hepatitele posttransfuzionale și hepatitele transmise în cursul manevrelor diagnostice sau terapeutice parenterale.

Reluarea prematură a activității la școală, eforturile fizice, abaterile alimentare de către copiii aflați în convalescență de hepatită virală, favorizează apariția hepatitei cronice.

De asemenea, suprainfecțiile bacteriene, streptococice sau stafilococice, ca și suprainfecțiile virale (varicela, gripa, rujeola, rubeola, parotidita) survenite în cursul evoluției hepatitei virale acute, favorizează recrudescențele și trecerea la cronicizare.

Formele acute durează 1—2 luni, formele prelungite 3—6 luni, iar după 6 luni persistența semnelor clinice și biologice dau bolii caracterul de boală cronică.

Diagnosticul unei hepatite cronice se bazează pe date anamnestice (hepatită acută în antecedente), pe date clinice (hepatomegalie, splenomegalie, inapetență, meteorism, oboseală), pe date de laborator (teste de disproteinemie, electroforeză, imunoelectroforeză, BSP) și, mai ales, pe date histopatologice, pe o piesă obținută prin biopuncție hepatică.

Tratamentul și evoluția hepatitei cronice la copil sînt asemănătoare cu cele din hepatita cronică a adultului.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Bruckner Silvia, Teodorescu Tatiana, Ioanesi Iulia, Teodorescu Geta, Constantinescu Sanda, Cotarcea Sofia,**

**Isbăşescu Aretia, Garibaldi Anastasia** — Rolul suprainfecţiilor bacteriene în evoluţia hepatitei epidemice, Med. interna (Buc.), 1962, 4, 423.
2. **Bruckner Silvia, Teodorescu Geta, Ioanesi Iulia, Ciurezu Veronica, Zaharia Valeria, Stroescu Gliceria** — Aspecte clinice şi epidemiologice ale hepatitei epidemice la copil, Pediatria (Buc.), 1962, 3, 215.
3. **Bruckner Silvia, Teodorescu Tatiana, Teodorescu Geta, Ioanesi Iulia, Constantinescu Sanda, Cotarcea Sofia, Isbăşescu Aretia, Garibaldi Anastasia** — Cercetări privind factorii care determină evoluţia hepatitei epidemice la copil. Rolul suprainfecţiilor virotice, Med. interna (Buc.), 1963, 15, 2, 179.
4. **Bruckner Silvia, Perederi Lenţa, Oprişescu Ioana** — Hepatita posttransfuzională la copilul mic, Pediatria (Buc.), 1967, 2, 119.
5. **Bruckner Silvia, Teodorescu Tatiana, Predescu I., Perederi Lenţa, Taindel Cl., Georgescu Madalena** — Unele observaţii asupra consecinţelor îndepărtate ale hepatitei epidemice la copilul sub 1 an, Lucrare plan I.M.F., Bucureşti, 1968.
6. **Bruckner Silvia, Ioanesi Iulia, Perederi Lenţa** — Transaminazele în hepatita virală a copilului mic, Pediatria (Buc.), 1970, 19, 3, 247.
7. **Bruckner Silvia, Teodorescu Tatiana, State Doina, Ivan Violeta, Tesio Camelia** — Cercetări privind prezenţa antigenului Australia în hepatita virală la copil, Pediatria (Buc.), 1971, 3, 243.
8. **Franche Maria, Vâţă Alla, Micu J.** — Conferinţa interregională asupra hepatitei epidemice, Tg. Mureş, 1957.
9. **Gavrilă I.** şi colab. — Simpozionul „Hepatita cronică consecutivă hepatitei epidemice", Bucureşti, 1962.
10. **Geormăneanu M.** — Patologia prenatală, Ed. medicală, Bucureşti, 1972.
11. **Johnson J.** — (Concepţii actuale — icterul neonatal nehemolitic), New Engl. J. Med., 1975, 292, 4, 194.
12. **Lupaşcu Gh.** şi colab. — Date asupra prognosticului tardiv al hepatitei epidemice a copilului, Conf. interreg. asupra hepatitei epidemice, Sinaia, 1960.
13. **Opitz H., Schmid E.** — Handbuch der Kinderheilkunde vol. V, Infektionskrankheiten, Springer Verlag, Berlin—Heidelberg, 1963.
14. **Rusescu A.** şi colab. — Pediatria, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1965.
15. **Rusescu A.** şi colab. — Pediatria, Ed. medicală, Bucureşti, 1962.
16. **Taindel Cl., Predescu I., Barbu D., Teodorescu Tatiana, Diamandi Alexandra, Teodorescu Geta, Tesio Camelia, Ciurezu Veronica, Gliceria Stroescu, Strauss Ioana, Iagăru Rozina** — Aspecte clinico-evolutive ale hepatitei virale la copil în anul 1973. Corelaţii cu prezenţa antigenului AB, Comunicare U.S.S.M., 21.XI.1974.
17. **Voiculescu M.** — Boli infecţioase, Ed. medicală, Bucureşti, 1972.

# 20

# HEPATITA VIRALĂ ŞI ALTE STĂRI MORBIDE

Hepatita virală poate surveni pe un ficat anterior sănătos, aşa cum se întîmplă de obicei la copil şi la tineri, dar alteori apare la persoane cu un ficat deficitar funcţional, prin subnutriţie ori malnutriţie (lipsuri alimentare, boli digestive cronice) ori cu steatoză hepatică (alcoolism, diabet) şi alte hepatopatii (medicamentoase, infecţioase sau de altă natură).

Evoluţia, în aceste cazuri, este agravată de hepatopatia subjacentă, crescînd procentul formelor severe prelungite şi letale, ca şi riscul de cronicizare.

Diversitatea unor statistici de hepatită virală, în ceea ce priveşte letalitatea şi procentul de cronicizare, se explică tocmai în funcţie de starea preexistentă a sănătăţii persoanelor incluse în statistica respectivă. Astfel, într-o statistică a lui *Winship* şi colab. (1), care a cuprins 210 persoane, dintre care multe grevate de infecţii preexistente, operaţii dificile şi subnutrite, letalitatea a fost de 9,2%, iar incidenţa cirozei postnecrotice de 17,3%. Într-o situaţie total opusă, pe un grup de persoane tinere (soldaţi cantonaţi în condiţii speciale de odihnă), *Chalmers* şi colab. (2) au constatat o evoluţie favorabilă aproape a tuturor cazurilor observate, negînd chiar necesitatea repausului. Din această cauză, în evaluarea evoluţiei hepatitei virale trebuie să se ţină seama de starea preexistentă a organismului persoanelor luate în studiu, pentru concluzii concrete.

### HEPATITA VIRALĂ LA SUBNUTRIŢI

Hepatita evoluează nefavorabil la persoane cu subnutriţie ori malnutriţie, în special cu carenţe de proteine. Un exemplu îl constituie evoluţia hepatitei la gravide, în funcţie de starea de nutriţie. Astfel, în timp ce în ţările din Europa, cu o bună nutriţie, mortalitatea prin hepatită virală la gravide este de 1,5%, în ţările din Asia şi din Africa, cu subnutriţie mai ales de proteine, mortalitatea la gravide variază între 23—40% ! (vezi cap. *18*).

La persoanele cu boli digestive cronice (ulcer gastric, colită, rectocolită etc.), expuse la o nutriţie insuficientă sau la malnutriţie, hepatita virală evoluează mai sever, cu forme prelungite şi potenţial de cronicizare mai mare.

## HEPATITA VIRALĂ ȘI ALTE BOLI PREEXISTENTE

*Hepatita și diabetul.* La diabetici, hepatita virală are o evoluție mai gravă, pe fondul de hepatoză preexistent, așa cum au arătat *Gavrilă* și colab. (3) și *Maria Franche* și colab. (4). În unele cazuri, se poate produce și o agravare a diabetului. Corticoterapia de necesitate în cazurile severe, s-a arătat utilă, accentuarea diabetului fiind trecătoare și fără consecințe, în comparație cu beneficiul terapeutic.

*Hepatita și luesul.* Este cunoscut că una din manifestările luesului secundar poate fi hepatita luetică cu icter (5). Contractarea unei hepatite de tip B („icter de seringă") de către un luetic, netratat sau tratat, pune întotdeauna probleme dificile.

*Hepatita și tuberculoza.* Evoluția hepatitei la tuberculoși este mai severă, mai ales cînd se adaugă și efectul hepatotoxic al tuberculostaticelor folosite (rifampicina, izoniazida, PAS), suferința hepatică devenind în aceste cazuri plurifactorială. În astfel de cazuri, se suprimă tuberculostaticele suspectate, putînd continua, de necesitate, cu streptomicină și, eventual, cu izoniazidă. În același timp, trebuie diferențiat tabloul de hepatită virală, de acela de hepatopatie tuberculoasă (granulomatoasă) din tuberculoza miliară.

## HEPATITA VIRALĂ LA ALCOOLICI

Survenirea unei hepatite virale la o persoană cu hepatopatie alcoolică se însoțește de un prognostic rezervat. După *Leevy* și colab. (6), suferința hepatică prin alcool se desfășoară pe o perioadă de 5—10 ani în următoarele faze secvenționale : alterări subcelulare, ficat gras (steatoză hepatică), hepatită alcoolică, fibroză ori ciroză și hepatom. La toxicitatea etanolului, se adaugă și malnutriția, care acompaniază alcoolismul cronic, precum și factori constituționali ori genetici, predispozanți.

Este firesc ca suprapunerea hepatitei peste un ficat cu astfel de leziuni să determine o evoluție gravă sau (și) prelungită, cu potențial letal și de cronicizare mult crescute, așa cum arată experiența noastră, ca și a altor autori. Din această cauză, în evaluarea prognosticului bolnavilor de hepatită virală, se va include — întotdeauna — o anamneză aprofundată, privind uzul de băuturi alcoolice.

## HEPATITA VIRALĂ LA BOLNAVI CU HEPATOPATII CRONICE

Apariția hepatitei virale acute, în special de tip B, la persoane suferinde de hepatopatii cronice — hepatită cronică sau ciroză — este teoretic și practic posibilă, cel mai adesea în urma unor tratamente parenterale (transfuzii de sînge ori de plasmă). Astfel de cazuri tipice am putut urmări în clinică. Menționez cazul unui medic suferind de o ciroză, nediagnosticată pînă atunci, care face brusc o hemoragie digestivă superioară, prin ruptură de varice esofagiene, ceea ce a necesitat transfuzii de sînge. După o incubație de aproape 2 luni, bolnavul dezvoltă o hepatită virală acută icterigenă, un titru înalt de TGP și care se vindecă treptat, rămînînd ulterior cu ciroza preexistentă.

Nu întotdeauna însă evoluția poate fi favorabilă și, de obicei, supraadăugarea unei hepatite virale peste o ciroză de tip Laennec, constituie o gravă eventualitate.

Astfel de cazuri pun însă și probleme dificile de diagnostic diferențial, așa cum am arătat într-o lucrare din 1967 (7), necesitînd un plan de explorare mai complex (vezi cap. *24*).

## HEPATITA VIRALĂ LA TOXICOMANI

În țările occidentale din Europa și în America, s-a observat o mare frecvență a hepatitei virale la toxicomani, forma cea mai frecventă fiind hepatita de tip B (50—75% din cazurile de hepatită la aceste persoane) (8, 9), din cauza folosirii abuzive de injecții cu seringi și ace nesterile. S-a apreciat că la aceste persoane hepatita virală este de 10—100 ori mai frecventă decît la restul populației, ceea ce a făcut pe unii specialiști din S.U.A. să-și exprime teama privind formarea unui mare rezervor de virus B la aceste persoane (9).

Evoluția hepatitei la toxicomani este variabilă, dar cu tendință la prelungire și cu un potențial mare de cronicizare, evaluat la peste 50% din cazuri, după cercetări făcute în R.F.G. (10) și în S.U.A. (9). Evoluția spre hepatită cronică activă și preciroză se face fără avertisment clinic ori biochimic, biopsia hepatică fiind necesară în acest scop. Uzul concomitent de alcool și malnutriția, precum și probabil, predominanța subtipului viral *ay*, explică tendința mare de cronicizare la aceste persoane.

## HEPATITA VIRALĂ LA BOLNAVI CU HEPATOPATII MEDICAMENTOASE

Lunga listă a medicamentelor hepatotoxice, prin diferite mecanisme — citotoxice directe, colestatice, prin sensibilizare — pune probleme în practică, nu numai de diagnostic diferențial, dar și cu privire la apariția hepatitei virale, peste o hepatopatie medicamentoasă. Din această cauză, în examinarea bolnavilor cu hepatită, trebuie cercetată și eventualitatea unei leziuni hepatice anterioare prin uz (ori abuz) de medicamente hepatotoxice și anume: foliculină (implante), antituberculoase (izoniazidă, rifampicină), unele laxative cu oxifenisatină, steroizi anabolizanți, probabil și contraceptivele orale (11).

## HEPATITA VIRALĂ LA BOLNAVI CU DEFECTE METABOLICE DE ORDIN GENETIC

Se cunosc variate defecte metabolice înnăscute, care determină anomalii ale structurii și ale funcțiunii hepatice, sau defecte genetice privind metabolismul bilirubinei. Deși rare, aceste defecte genetice pot altera evoluția altor boli apărute la aceste persoane, cu consecințe care trebuie cunoscute.

Dintre aceste defecte enzimatice înnăscute, unele prezintă hepatomegalie, astfel: *boala Gaucher* (defect în glucocerebrozidază), *boala Nieman-Pick* (defect de sfingomielinază), *boala Wolman, boala Tangier* etc. (12).

*Deficiența în alfa-1-antitripsină*, cu o frecvență stabilită de *Sveger* (13) de 120 cazuri la 200 000 nou-născuți cercetați, se însoțește de anormalități hepatice variate, de la semne ușoare biochimice la icter și hepatomegalie, cu evoluție frecventă spre ciroză juvenilă.

Evoluția hepatitei virale la copii cu astfel de defecte genetice este defavorabilă.

În aceeași situație, se află și persoane cu defecte genetice în metabolismul bilirubinei. Una din acestea, *deficitul în glucozo-6-fosfat-dehidrogenază* constituie o circumstanță extrem de gravă, în cazul apariției hepatitei virale. Un astfel de caz grav de hepatită virală, prezentînd hemoliză, icter intens și evoluție letală, la o persoană cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, a fost observat de noi (14). Cazuri asemănătoare, de evoluție gravă a hepatitei la persoane cu acest defect genetic au observat și alți autori (*Leonescu* și

colab., *Soleru G.* şi colab., *Clearfield* şi colab.) (vezi Bibliografie, cap. *9*).

Alte dezordini în metabolismul bilirubinei oferă aceleaşi circumstanţe agravante: icterul congenital nehemolitic prin deficienţa de glicuroniltransferază (sindromul Crigler-Najjar), colemia familială (sindromul Gilbert), sindromul de hiperbilirubinemie conjugată, cronic şi nehemolitic (Dubin-Johnson) şi sindromul Rotor.

## BIBLIOGRAFIE


1. **Winship D. H.** şi colab. — Viral hepatitis: experience in a general civilian hospital, Sth. med. J. (Bgham., Ala.), 1961, 54, 978.
2. **Chalmers T.** şi colab. — The treatment of acute infectious hepatitis, Amer. J. Med., 1963, 35, 299.
3. **Gavrilă I.** şi colab. — Hepatita epidemică şi diabetul zaharat, Med. interna (Buc.). 1959, 1, 37.
4. **Franche Maria** şi colab. — Corticoterapia hepatitei epidemice la diabetici, Med. interna (Buc.). 1960, 1, 55.
5. **Somogy T.** şi colab. — Early syphilitic hepatitis, Lancet, 1975, II, 896.
6. **Leevy C.** şi colab. — Liver disease of the alcoholic, Med. Clin. N. Amer., 1975, 59, 4, 909.
7. **Voiculescu M.** şi colab. — Posibilităţi de diagnostic al hepatitei virale la persoanele cu hepatită cronică sau ciroză, Lucrare de plan, I.M.F., Bucureşti, 1967.
8. **Sutnick A.** şi colab. — Au-antigen and viral hepatitis in drug abusers, Arch. intern. Med., 1971, 127, 939.
9. **Seef L.** — Hepatitis in the drug abusers, Med. Clin. N. Amer., 1975, 59, 4, 843.
10. **Aenishänslin H.** şi colab. — Hepatitis bei Drogensüchtigen, Dtsch. med. Wschr., 1975, 16, 857.
11. **Schweitzer J.** şi colab. — Oral contraceptives in acute viral hepatitis, J. Amer. med. Ass., 1975, 233, 979.
12. **Faber J., Finkelstein J.** — Inherited metabolic defects involving the liver, Med. Clin. N. Amer., 1975, 59, 4, 919.
13. **Sveger T.** — Liver disease in alfa-1-antitripsin deficiency detected by screening of 200 000 infants, New Engl. J. Med., 1976, 214. 1 326.
14. **Voiculescu M., Păun L., Căruntu Verona, Dancu I.** — Anemie hemolitică acută letală în cursul hepatitei virale prin deficit de G-6-PhD, Med. interna (Buc.), 1974, 1, 10.

# 21

# COMPLICAŢIILE HEPATITEI VIRALE

Ca şi în alte boli virale, în cursul hepatitei virale pot să apară complicaţii care — în funcţie de mecanismul de producere — pot fi grupate în cîteva categorii :

a) complicaţii care ţin de *acţiunea deosebită a virusului sau de răspunsul imunologic anormal al organismului*, faţă de agentul viral ;

b) complicaţii prin *suprainfecţii bacteriene* sau *virale generale ;*

c) complicaţii ale *căilor biliare ;*

d) *influenţa hepatitei asupra sarcinii, consecinţe embrionare şi fetale ;*

e) *consecinţe îndepărtate ale hepatitei virale.*

Nu se clasează printre complicaţii variantele evolutive ale hepatitei virale şi stările posthepatitice (vezi aceste capitole).

## COMPLICAŢII PRIN ACŢIUNEA VIRUSULUI SAU PRIN RĂSPUNSURI IMUNOLOGICE ANORMALE ALE ORGANISMULUI

### ANEMII HEMOLITICE

Sînt cunoscute anemiile hemolitice, care apar de obicei în convalescenţa hepatitei virale şi care sînt interpretate ca *anemii imunitare prin autoanticorpi.* Uneori, pot să apară chiar în cursul hepatitei (1, 2), cu caracter acut, ca o criză de deglobulinizare puternică (2 milioane hematii/$mm^3$) şi însoţită de febră. Reacţia reticulocitară este puternică, peste 20%.

Anemii hemolitice au fost observate şi în ciroză şi în colemia familială Gilbert, afecţiuni în care hematiile prezintă, de obicei, o reducere la jumătate a timpului lor de supravieţuire.

O problemă deosebită o constituie *hemoliza*, care apare în cursul hepatitei virale la bolnavii cu deficit de glucoză-6-fosfatdehidrogenază. Din cercetările făcute de diferiţi autori, rezultă că persoanele cu acest deficit *prezintă în cursul hepatitei virale grade variate de hemoliză*, de la o hemoliză discretă, la hemoliza masivă intravasculară, uneori cu sfîrşit letal (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10). În astfel de cazuri, se ating cifre extreme de hiperbilirubinemie : 70—75 mg% ! (8, 9). Exitusul se produce prin agravarea icterului şi insuficienţă renală acută (9, 10).

Mecanismul, care conduce la distrugerea eritrocitelor, se consideră a fi sensibilitatea acestor hematii cu

deficit de glucoză-6-fosfatdehidrogenază la *stress-ul oxidant*, indus de o serie de medicamente (aminofenazonă, paracetamol) ori de metaboliţi capabili de a oxida grupele SH ale eritrocitelor şi care apar în cursul unor viroze, inclusiv hepatita virală. Hematiile normale se apără de acţiunea oxidării prin reducerea glutationului.

Persoanele cu deficit de G-6-PhD şi hepatită virală vor fi supravegheate cu atenţie, pentru eventualitatea acestei complicaţii, care poate fi foarte gravă, şi nu vor primi medicamente cu efect oxidant.

### ANEMIA APLASTICĂ CU PANCITOPENIE (APLAZIE MEDULARĂ)

*Depresia moderată şi reversibilă a măduvii hematopoietice*, în cursul hepatitei virale, constituie un aspect comun (11, 12). Studiind testul de mobilizare a neutrocitelor din măduva osoasă în hepatita virală, pe 30 de copii, *Messner* şi colab. (12) au constatat un test pozitiv la 50% din pacienţi, care s-a normalizat pe măsura vindecării bolii.

Clinic, se întîlnesc variate forme de depresie hematopoietică manifestată prin *leucopenie* (uzuală în hepatita virală), cu *neutrocitopenie* şi *limfocitopenie*. Pentru prima dată în 1955, *Lorenz* şi *Quasier* (13) au publicat cazul unui copil de hepatită virală, care a dezvoltat o panmielopatie, la 4 săptămîni după terminarea bolii. Cîţiva ani mai tîrziu, *Levy* şi colab. (14) colectează 5 cazuri, în care anemia aplastică s-a dezvoltat la 1—7 săptămîni după debutul hepatitei. Alte 9 cazuri adaugă *Rubin* şi colab., în 1968 (15), dintre care numai 2 au supravieţuit. Primul caz, în ţara noastră, de pancitopenie posthepatită virală a fost publicat în 1970 de *Alla Vâţă* şi colab. (16). De atunci, au mai fost publicate în literatura mondială şi alte cazuri, ridicînd numărul de cazuri cu această complicaţie hematologică a hepatitei virale la peste 120 (12, 17, 18).

Aplazia medulară posthepatitică se înscrie printre cele mai severe complicaţii ale hepatitei virale, *mortalitatea în formele severe* (cu leucocite sub 500/ml) *fiind de 90%* (18, 19).

*Patogenia* acestei complicaţii este încă nelămurită. După *Rubin* (15), virusul hepatitic ar induce o leziune cromozomială în sistemul hematopoietic, sau poate să antreneze un răspuns autoimun şi care apoi duce la leziuni celulare ale măduvei. Mecanismul autoimun, cel mai admis astăzi, este *probabil condiţionat de o predispoziţie genetică*. În acest sens, pledează observaţiile lui *Sears* şi colab. (20), privind 2 gemeni care au făcut aplazie medulară cu anemie severă, în cursul hepatitei virale, la 4 ani interval unul de altul. La amîndoi, hepatita virală a trecut în formă cronică, probabil tot din cauza unor fenomene autoimune.

Tratamentul optim constă din reconstituirea măduvei osoase prin *transplant de măduvă osoasă* de la donatori histocompatibili din familia bolnavului (18, 19). În lipsă, tratamentul cu transfuzii repetate, cu acid epsilonaminocaproic, cu androgeni, cu corticosteroizi în doze mari şi cu antibiotice poate scădea mortalitatea la 50%. După *Camitta* (18), din 76 de cazuri publicate pînă în 1974, numai 5 au obţinut o completă remisiune, iar alţii 2 o remisiune parţială.

### DIABETUL ZAHARAT ŞI HEPATITA VIRALĂ

În capitolul *11*, în cadrul manifestărilor extrahepatice ale hepatitei virale, a fost analizată afectarea pancreasului (exocrin şi endocrin) în cursul hepatitei virale acute, din care

rezultă că suferința pancreasului endocrin este inconstantă, moderată și trecătoare în formele comune ale bolii, modificările constatate dispărînd în convalescență (22).

În forma fulminantă de hepatită virală, afectarea pancreasului pare mai frecventă și mai netă, fiind confirmată la necropsie și histologic (23). După unii autori, la aceasta ar contribui și dozele mari de corticoizi, administrate în aceste forme severe, așa cum am observat și noi în unele cazuri de pancreatită acută în cursul corticoterapiei (24). Diabetul steroidic constituie, de altfel, unul din riscurile cunoscute ale corticoterapiei.

Alți autori și-au exprimat teama că regimul bogat în glucide ar contribui la un surmenaj pancreatic și ar favoriza apariția unui ipotetic diabet posthepatitic (25).

După unii autori, suferința pancreasului în cursul hepatitei nu ar fi fără urmări și hepatita virală ar deține un rol etiologic în geneza diabetului zaharat. Astfel, după *I. Pavel* (26), o probă în acest sens ar fi prezența frecventă a hepatitei virale în antecedentele bolnavilor de diabet. Într-o statistică pe 732 de bolnavi de diabet, numai 139 (19%) au prezentat icter în antecedente. Tot astfel, *Popper* și *Mozes* (27), cercetînd 385 de bolnavi cu diabet zaharat au constatat că 15% dintre aceștia avuseseră hepatită virală în trecutul lor. Față de marea incidență a hepatitei virale (după rujeolă cea mai frecventă boală virală în antecedentele bolnavilor), acest argument nu este însă convingător. Tot astfel, recenta observație făcută de *Adi*, în Nigeria, cu privire la 9 cazuri de diabet zaharat, asociat cu o epidemie de hepatită virală (28), nu a convins pe alți autori, care consideră că — mai probabil — hepatita virală a accentuat un diabet latent, de care sufereau respectivii bolnavi înainte (29).

Făcînd o trecere în revistă a problemei și ținînd seama și de experiența noastră, *nu există pînă acum o dovadă sigură despre un rol al hepatitei virale în geneza diabetului zaharat*. Toate lucrările citate, privind o legătură cauzală posibilă între hepatita virală și diabetul zaharat sînt numai semnalizări ale unor fapte de observație, fără să se bazeze pe studii sistematice, prospective și cu lot de control. În toate observațiile semnalate, nu poate fi exclusă posibilitatea evidențierii, prin hepatita virală, a unei slăbiciuni insulare ereditare, sau a unui diabet latent anterior (30).

## COMPLICAȚII NEUROLOGICE

Printre manifestările „extrahepatice" ale hepatitei, în capitolul de clinică, au fost amintite unele manifestări neuropsihice în debutul hepatitei („debutul nervos" al hepatitei), în care pe lîngă aspectele comune, cum este *astenia*, se pot observa, foarte rar, fenomene de meningism, de meningită limfocitară, encefalită sau chiar paralizii (31).

Manifestările neuropsihice din insuficiența hepatică acută (encefalopatia hepatică) au fost analizate în cap. *14*, suferința creierului în acest caz, fiind determinată de unele dezordini metabolice. Modificări structurale ale creierului, cu apariția de modificări în astrocite, s-au constatat numai în hepatopatiile cronice (sindrom Alzheimer I și II).

În perioada tardivă a hepatitei virale și în convalescență, se pot observa, de asemenea, foarte rar, *complicații neurologice tardive* („postinfecțioase"). O revistă a acestei probleme, pînă în 1960, în legătură cu un caz de *meningoradiculomielită*, observat în Clinica I de boli infecți-

oase din București, a fost făcut de *Angelescu, Perederi* și *Predescu* (32). Printre aceste manifestări se cunosc cazuri de : *encefalită, sindroame extrapiramidale, mielită, nevrite, polinevrite* și *poliradiculonevrită* (sindrom Guillain-Barré).

Recent, în Clinica I de boli infecțioase, *M. Angelescu* și colab. au observat un *sindrom extrapiramidal* tranzitoriu, apărut în cursul unei hepatite virale acute de tip B la un bolnav în vîrstă de 37 de ani. Atît hepatita virală, cît și sindromul extrapiramidal au beneficiat de corticoterapie, sugerînd patogenia alergică (complexe imune).

Mecanismul acestor complicații nervoase tardive se consideră a fi *autoimun*. În acest sens pledează : apariția tardivă („postinfecțioasă"), la bolnavii de hepatită cu evoluție prelungită ondulantă (caracter autoimun) și răspunsul favorabil la corticoterapie (32, 33).

## ALTE COMPLICAȚII CU PATOGENIE IMUNĂ

În cap. *11,* printre manifestările extrahepatice ale hepatitei virale, au fost prezentate unele manifestări, care pot fi considerate și drept complicații ale hepatitei virale de tip B și anume :

— *glomerulonefrită cronică,* atribuită acțiunii complexelor imune, constituite din antigen viral B + anticorpi specifici + complement ;

— *periarterită nodoasă,* asociată cu antigen $HB_s$ (vezi cap. *14*).

## COMPLICAȚII PRIN SUPRAINFECȚII BACTERIENE SAU VIRALE (GENERALE)

Experiența clinică arată că suprainfecțiile bacteriene pot fi frecvente în hepatita virală, contribuind la înrăutățirea bolii, la prelungirea acesteia, iar în anumite cazuri — în insuficiența hepatică acută — chiar în mod direct, la decesul bolnavului (vezi cap. *14*). Aspectul de suprainfecție bacteriană, mai ales în condiții de aglomerare a bolnavilor, sau de spitalizare în saloane mari, este similar cu acela întîlnit și în alte viroze (gripa, rujeola).

*Infecția cu streptococ betahemolitic* are un efect negativ asupra evoluției hepatitei. Așa cum se arată în cap. *19,* în hepatita copilului, bolnavii cu suprainfecții streptococice au prezentat recrudescențe în 22% din cazuri (34). Un rol aproape asemănător îl joacă *suprainfecțiile stafilococice* (34, 35).

În hepatita severă, și mai ales în coma hepatică, *suprainfecțiile bacteriene* sînt și mai frecvente : bronhopneumonii de aspirație, septicemii cu bacili gramnegativi etc. (aprox. $^1/_3$ din cazuri), contribuind la decesul bolnavului, uneori în mod decisiv.

Variate *suprainfecții virale :* viroze respiratorii (adenoviroze, gripă, rujeolă, varicelă, oreion) influențează nefavorabil evoluția hepatitei, provocînd recrudescențe și prelungiri ale hepatitei virale, mai ales la copil (36).

## COMPLICAȚII ALE CĂILOR BILIARE

O importanță deosebită o prezintă *infecțiile bacteriene ale căilor biliare,* care pot determina, în cursul hepatitei virale, angiocolite și colecistite. Studiind flora bacteriană biliară la 594 de pacienți cu hepatită epidemică, *Gavrilă I.* și colab. (37) au izolat 643 de tulpini de germeni : bacili gramnegativi și stafilococi. Dintre bacilii gramnegativi, *E. coli* a fost cel mai frecvent (57% din germenii izolați), urmat de *Alcaligenes*

*faecalis, Proteus, Pseudomonas aeruginosa,* cu o mare rezistență la antibioticele uzuale.

O complicație mai rară a căilor biliare este *coledocita* (0,67% după statistica lui *Gavrilă* și colab.) (38), dar care imprimă hepatitei o evoluție prelungită și dificilă. Coledocita este la început catarală, pentru a deveni treptat — netratată — sclero-atrofică, situație în care numai intervenția chirurgicală rezolvă problema. Din această cauză, coledocita trebuie descoperită în faza catarală, cînd poate fi tratată cu tubaje duodenale, repetate. Clinic, această suferință a coledocului se manifestă prin icter prelungit, însoțit de prurit și hepatomegalie, „febră în ferăstrău", și dureri subhepatice.

O altă complicație a căilor biliare constă din infestarea acestora cu *Giardia (Lamblia) intestinalis,* care provoacă o prelungire a evoluției hepatitei și favorizarea apariției de recidive, mai ales cînd infestarea este puternică (39, 40). Între hepatita virală și infestarea cu Lamblia, influența este reciproc defavorabilă, iar tratarea lambliazei cu metronidazol ori cu mepacrină are efect favorabil asupra evoluției hepatitei virale.

Alteori, apar în cursul hepatitei, și după aceea, suferințe funcționale ale căilor biliare („diskinezii"), prin hipotonia veziculei biliare, sau prin hipertonia unor sfinctere, cum este sfincterul Oddi. Spasme ale acestor sfinctere, avînd ca substrat inflamația căilor biliare, alteori un fond neuroendocrin general (distonii neurovegetative) provoacă accentuări sau prelungiri ale icterului *(Pavel, Hațieganu).*

## INFLUENȚA HEPATITEI VIRALE ASUPRA SARCINII

Hepatita virală influențează nefavorabil evoluția sarcinii, provocînd frecvent nașteri premature, avorturi și unele dificultăți de travaliu (vezi și cap. *18).*

Influența hepatitei virale asupra produsului de concepție se manifestă prin: *frecvența imaturității* (40—50% din nașterile gravidelor cu hepatită) și *creșterea mortalității perinatale,* în timp ce incidența malformațiilor congenitale nu pare deosebită, variind după statistici, între 2—6%. Nu s-a confirmat corelarea între incidența hepatitei virale și frecvența sindromului Langdon-Down, așa cum au observat *Stoller* și *Collman* în Australia (41, 42). Pentru detalii, vezi cap. *18.*

## CONSECINȚE ÎNDEPĂRTATE ALE HEPATITEI VIRALE

*Hepatita și tuberculoza.* Hepatita virală este cunoscută ca o *boală anergizantă.* Vechii clinicieni vorbeau de anergia posticterică, față de tuberculină *(Fiessinger* și *Brodin,* 1922), cu pericolul redeșteptării unei tuberculoze preexistente, sau contractarea unei infecții primare. Imunitatea celulară poate fi profund afectată în cursul hepatitei virale. Reamintim că *Daniello* și colab. au constatat negativitatea I.D.R. la tuberculină la 60,2% din pacienții cu hepatită virală cercetați, considerînd rezultatele, ca „o eclipsă temporară și parțială a alergiei cutanate la tuberculină" (43).

*Hepatita virală și cancerul primitiv hepatic.* În cap. *17* este prezentată pe larg relația dintre hepatita virală de tip B și cancerul hepatic, din care rezultă că în unele cazuri de hepatită cronică, cu antigen $HB_s$ prezent și evoluție spre ciroză, succesiunea următoare poate fi cancerul primitiv hepatic.

## BIBLIOGRAFIE


1. **Bruckner I., Răiciulescu N.** — Anemie hemolitică acută febrilă, complicaţie a hepatitei epidemice, Med. interna (Buc.), 1958, 1, 133.
2. **Horvath G., Ivanyi J.** — Hämolyse bei der akuter Virus hepatitis, Wien med. Wschr., 1959, 109, 101.
3. **Choremis C. și colab.** — Viral hepatitis in G-6-PhD deficiency, Lancet, 1966, I, 269.
4. **Salem G. și colab.** — Acute haemolytic anemia complicating viral hepatitis in patients with G-6-Ph-D deficiency, Ann. intern. Med., 1966, 55, 1 210.
5. **Clearfield H. R. și colab.** — Acute viral hepatitis, G-6-PhD deficiency and hemolytic anemia, Arch. intern. Med., 1969, 123, 689.
6. **Philips M., Silvers P.** — G-6-Ph-D deficiency, infectious hepatitis, acute hemolysis and renal failure, Ann. intern. Med., 1969, 70, 99.
7. **Leonescu M. și colab.** — Anemii hemolitice prin deficit de G-6-Ph-D în cursul hepatitei epidemice, Al II-lea Congres național de med. internă, București, 11—13.IX.1969 (în vol., p. 146).
8. **Fulop M. și colab.** — Extreme hiperbilirubinemia, Arch. intern. Med., 1971, 127, 254.
9. **Voiculescu M., Păun L., Căruntu Verona, Dancu I.** — Anemie hemolitică acută letală în cursul hepatitei virale prin deficit de G-6-Ph D, Med. interna (Buc.), 1974, 1, 10.
10. **Chan T., Todd D.** — Haemolysis complicating viral hepatitis in patients with G-6-Ph-D deficiency, Brit. med. J., 1975, I, 131.
11. **Kivel M.** — Haematologic aspects of acute viral hepatitis, Amer. J. dig. Dis., 1961, 6, 1 017.
12. **Messner H. și colab.** — Leucocytokinetics during viral hepatitis, VIth Intern. Congr. of infect. and parasit. dis., Varșovia, 23—27.IX.1974 (în vol., p. 109).
13. **Lorenz E., Quasier K.** — Panmyelopathie nach Hepatitis epidemica, Wien med. Wschr., 1955, 105, 19.
14. **Levy R. N. și colab.** — Fatal aplastic anemia after hepatitis, New Engl. J. Med., 1965, 273, 1 118.
15. **Rubin E. și colab.** — Syndrome of hepatitis and aplastic anemia, Amer. J. Med., 1968, 45, 88.
16. **Vâţă Alla și colab.** — Pancitopenie posthepatită epidemică, Rev. med.-chir., Iași, 1970, 2, 473.
17. **Schröter J.** — Panmyelopathie nach akuter Hepatitis, Münch. med. Wschr., 1972, 24, 1 140.
18. **Camitta B. și colab.** — Posthepatitic severe aplastic anemia, an indication for early bone marrow transplantation, Blood, 1974, 43, 473.
19. **Rochart H. și colab.** — Aplasie posthépatitique traitée par greffe de moelle osseusse allogénique, Nouv. Presse méd., 1975, 16, 1 183.
20. **Sears D. și colab.** — Transient red blood cell aplasia în association with viral hepatitis, Arch. intern. Med., 1975, 135, 1 585.
21. **Begent R. și colab.** — Bone marrow aplasia after infectious hepatitis treated by bone marrow transplantation, Brit. med. J., 1974, I, 363.
22. **Ivănescu Al. și colab.** — Contribuții la studiul metabolismului glucidic în hepatita epidemică, Viața med., 1956, 12, 61.
23. **Achord J.** — Acute pancreatitis with infectious hepatitis, J. Amer. med. Ass., 1968, 205, 837.
24. **Voiculescu M. și colab.** — Pancreatite aiguë pendant la corticothérapie, Sem. Hôp. Paris, 1960, 3—4, 161.
25. **Pîrvulescu M., Dumitrescu C.** — Le rôle diabetogène du régime sucré dans les infections pancreatotropes, Diabète (Le Raincy), 1961, 1, 62.
26. **Pavel I., Sdrobici I., Pieptea R.** — Diabetul zaharat, Ed. Acad. R.S.R., București, 1974.
27. **Popper A., Mozes C.** — Contribuții la problema hepatitelor epidemice în etiologia diabetului zaharat, Viața med., 1958, 5, 433.
28. **Adi C. F.** — Diabetes mellitus assoc. with epidemic of infectious hepatitis in Nigeria, Brit. med. J., 1974, I, 183.
29. **Osuntokin O. B.** — Diabetes mellitus and infectious hepatitis, Brit. med. J., 1974, I, 639.
30. **Voiculescu M., Chiotan M., Cheța D.** — Etiologia virală a diabetului zaharat, Viața med., 1975, 10, 69.
31. **Gavrilă I., Josan R., Ghidaly M.** — Forma cu început nervos a hepatitei epidemice, Med. interna (Buc.), 1957, 7, 1 046.
32. **Angelescu M., Perederi S., Predescu I.** — Complicații neurologice tardive în hepatita epidemică, Med. interna (Buc.), 1960, 12, 1 903.
33. **Mühler E., Gross H.** — Neurologische Komplikationen bei der Virus hepatitis, Dtsch. med. Wschr., 1964, 19, 931.

34. **Bruckner Silvia** și colab. — Rolul suprainfecțiilor bacteriene în evoluția hepatitei epidemice, Med. interna (Buc.), 1962, 4, 423.
35. **Ivanova I. N.** — (Infecția stafilococică în cursul hepatitei epidemice), Pediatriya, 1969, 1, 17.
36. **Bruckner Silvia** și colab. — Cercetări privind factorii care determină evoluția hepatitei epidemice la copil. Rolul suprainfecțiilor virotice, Med. interna (Buc.), 1963, 2, 179.
37. **Gavrilă I., Cimpeanu Magda, Soloviev M.** — Flora biliară în hepatita epidemică, Microbiologia (Buc.), 1969, 5, 431.
38. **Gavrilă I., Josan R., Pîrvu C., Ghidaly M.** — Coledocita în hepatita epidemică, Med. interna (Buc.), 1958, 7, 1 007.
39. **Tudor V., Efanov A., Borș A.** — Lambliaza, factor de evoluție prelungită a hepatitei virale, Med. interna (Buc.), 1960, 1, 33.
40. **Negomireanu T., Gorgan V., Pîrvu C.** — Influența reciprocă dintre infecția cu Giardia și hepatita epidemică, Microbiologia (Buc.), 1972, 5, 443.
41. **Stoller A., Collman R.** — Incidence of infective hepatitis followed by Down's syndrome nine months lather, Lancet, 1965, II, 1 221.
42. **Dallarie L., Flynn D.** — Infectious hepatitis and Down's syndrome, Lancet, 1967, II, 467.
43. **Daniello L.** și colab. — Studiul reacției la tuberculină și al test-vaccinului B.C.G. în hepatita epidemică, Med. interna (Buc.), 1960, 4, 547.

# 22

# PROGNOSTICUL ÎN HEPATITA VIRALĂ

Vechii clinicieni spuneau că în special prognosticul corect pe care îl facem în fiecare caz de boală este factorul care contribuie cel mai mult la reputația medicului în fața bolnavului și a familiei. Or, hepatita virală este boala cu evoluțiile cele mai variate și mai imprevizibile, cu ascunzișuri și surprize, chiar în formele care par inițial ușoare sau comune. Experiența noastră în clinica hepatitei virale ne îndeamnă să *recomandăm întotdeauna prudență în prognosticul hepatitei virale*, atît pentru cel *imediat*, de ordin vital, cît și pentru cel *îndepărtat*, de ordin evolutiv. În același sens, se exprimă și *Sheila Sherlock* : „la început evoluția este impredictibilă și este înțelept de a trata toate cazurile ca potential letale“ (18).

Ca reguli esențiale trebuie observate următoarele atitudini :

— *Pentru prognosticul imediat* : să nu ne pronunțăm niciodată înainte de *a urmări cu atenție evoluția bolii în primele 2—3 săptămîni*. Orice surpriză evolutivă este posibilă, în acest timp, în hepatita cea mai comună, inclusiv marea dramă a insuficienței hepatice acute (coma hepatică).

— *Pentru prognosticul îndepărtat* o primă statuare (provizorie) se poate stabili la sfîrșitul primelor 3 luni, după mai multe examene efectuate în această perioadă. În mod definitiv, pentru 5—10% din cazuri ne vom pronunța însă numai după un an, cunoscînd că unele din aceste cazuri (etichetate ca hepatită acută persistentă) se vindecă totuși integral în aprox. 1 an.

Reținînd însă că — în majoritatea cazurilor (75 %) — vindecarea hepatitei virale acute se perfectează in 3—4 luni (1), înseamnă deci că în 3/4 din cazuri prognosticul nostru definitiv poate fi stabilit la 3—4 luni de la începutul bolii.

Ținînd seama de particularitățile evolutive ale hepatitei virale, foarte variate și deseori surprinzătoare pe plan pur clinic, numeroase lucrări au căutat să stabilească criteriile orientative (clinice și paraclinice) atît pentru *prognosticul imediat*, cît și pentru cel *îndepărtat* al hepatitei virale acute.

## CRITERII PENTRU PROGNOSTICUL IMEDIAT

Toate aceste criterii vizează sesizarea *cît mai precoce* în *stadiul preclinic* a tendințelor evolutive spre marea insuficiență hepatică acută, cu toate formele acesteia : de la cea

progresiv acută la aceea cu instalare bruscă sau forma fulminantă.

## CRITERII CLINICE

Deşi criteriile clinice sigure sînt cu totul insuficiente, ca valoare predictivă, iar cele clasice majore pot fi apreciate „grosolane" şi tardive, totuşi examenul clinic minuţios, atent şi repetat zilnic în primele 2 săptămîni, este indispensabil şi ne permite să triem cazurile severe, cu prognostic imediat grav sau chiar infaust, pentru a recurge la testele suplimentare de laborator, pentru aprecierea evoluţiei cazului.

Pe *plan clinic*, nu trebuie însă aşteptate simptomele nervoase majore de insuficienţă hepatică, care de obicei sînt revelatoare pentru o situaţie terapeutică depăşită, ci — ceea ce noi denumim — *microsimptomele psihice ale insuficienţei hepatice* (2) : nelinişte inexplicată, ca insomnie şi agitaţie, ori tendinţa la somnolenţă diurnă, tremurături ale mîinilor, oarecare dezorientare psihică şi astenie extremă. Marile simptome de encefalopatie hepatică (*„la folie hépatique"*) exprimă un stadiu tardiv, de comă.

Contează, de asemenea, ca valoare predictivă clinică : intensitatea şi *persistenţa tulburărilor digestive ; intensitatea icterului* (cînd depăşeşte 20 mg %), deşi cazuri de necroză supraacută se însoţesc doar de subicter ; *scăderea matităţii hepatice ;* un grad de *foetor hepaticus ;* erupţii tegumentare ; tendinţe hemoragice (epistaxis).

*Vîrsta* bolnavului are importanţă pentru prognostic. Hepatita virală la sugari este mai severă, cu o mortalitate de 8—17 % după experienţa Clinicii de boli infecţioase—Pediatrie din Bucureşti (*Silvia Bruckner, Cl. Taindel*). La ceilalţi copii, de obicei, prognosticul este mai favorabil faţă de adult ; chiar şi în formele severe şi în comele hepatice, recuperarea este mai constantă şi mai rapidă decît la adult, în legătură, desigur, cu puterea de regenerare mai mare a ficatului la această vîrstă.

Prognosticul devine mai puţin favorabil la persoanele în vîrstă, la care rata de mortalitate creşte, fiind de 3,5 %, aproape dublă faţă de adulţii tineri, după *Gavrilă* şi colab. (3), în funcţie de o putere de regenerare mai redusă şi de suferinţele hepatice anterioare. Cazurile de comă hepatică la persoanele peste 50 de ani conduc aproape invariabil la moarte (19).

*Hepatita la gravide* trebuie privită cu multă atenţie. Aşa cum rezultă din statisticile prezentate la cap. *18*, letalitatea prin hepatită la gravide este de 1—1,5 % în ţările din Europa şi de 10—40 % în ţările din Asia şi Africa. Diferenţa este determinată în mare parte de subnutriţia gravidelor din ţările respective, ca şi de lipsa unei supravegheri medicale atente.

*Hepatopatii anicterice*, ca de ex. : hepatita cronică alcoolică (cu steatoză hepatică), diabetul, bolile digestive cu subnutriţie, alcoolismul cronic combinat cu subnutriţia în proteine, sînt factori de prognostic agravant în hepatita virală acută.

*Absenţa splinei* (splenectomii anterioare) anunţă o hepatită virală gravă, cu o mortalitate de 80 %, după unii autori (15).

## TIPUL DE HEPATITĂ VIRALĂ

Toată experienţa noastră, ca şi a altor autori, pledează pentru circumstanţa agravantă, atît de ordin imediat, cît şi tardiv, legată de hepatita virală acută de tip B, în comparaţie cu cea de tip A. După *Varay*

(4), hepatita virală de tip B este de 10 ori mai letală decît cea de tip A, iar în observațiile noastre de 3—4 ori mai mare.

### CRITERII BIOLOGICE

Dintre testele de laborator, cea mai mare *valoare predictivă imediată* o are situația complexului protrombinic : o prăbușire a acestuia în sensul unei scăderi sub 50 % a concentrației de protrombină (timpul Quick) *constituie un criteriu de formă severă și de prognostic alarmant în hepatita virală acută,* oricare ar fi aspectul clinic și oricît de comun și banal ar părea ! O scădere sub 10 % a concentrației de protrombină, anunță un prognostic imediat aproape invariabil fatal, după experiența noastră (5). Astfel, din 8 cazuri în care concentrația de protrombină a fost sub 10 %, 6 au decedat. În formele comune de boală, media concentrației de protrombină a fost de 79,8 %, cu variații de 70—100 % (5). Timpul Quick (explorarea fazei a doua a coagulării), exprimat în procente față de martor, și timpurile separate ale fiecărui factor din această fază : proaccelerina (factorul V) și complexul protrombină-proconvertină (factorul II și VII), sintetizați exclusiv de hepatocite, se modifică întotdeauna în formele severe de hepatită, servind pentru *evaluarea obiectivă a gradului de insuficiență hepatică acută, înainte de apariția simptomelor clinice de agravare.* În practică, aprecierea procentuală a acestor factori prin determinarea timpului Quick (timpul total de protrombină) s-a dovedit o metodă accesibilă și extrem de utilă pentru stabilirea prognosticului imediat și trecerea la terapia intensivă.

Celelalte teste de laborator, care anunță un prognostic sever imediat, sînt următoarele : bilirubinemia peste 20 mg %, creșterea amoniemiei, leucocitoza (peste 10 000/mm³) cu neutrofilie, care a fost prezentă și în cazurile noastre severe de hepatită, anunțînd un prognostic rezervat. Creșterea transaminazelor serice (TGP, TGO) la valori mari nu constituie un factor de prognostic, într-un sens sau altul.

Ceea ce contează este *extinderea procesului de necroză* (apreciabil exact numai prin examenul histologic) și *puterea de regenerare a ficatului.*

*Apariția alfa-fetoproteinei,* în serul bolnavilor cu hepatită virală severă și fulminantă, constituie un *semn de prognostic favorabil,* avînd semnificația unei regenerări active a hepatocitelor, după necroza hepatică (6, 7). Din 20 de cazuri de hepatită fulminantă, care s-au vindecat, 17 (85 %) au prezentat alfa-fetoproteină în ser, în timp ce din 31 de cazuri letale numai 12 (38 %) au prezentat alfa-fetoproteină în ser (6). Singura condiție pentru interpretare : să nu coexiste un cancer primar hepatic, unde — de asemenea — alfa-fetoproteina este prezentă și mult crescută.

### CRITERII HISTOLOGICE

Examenul histologic este foarte important, deoarece prognosticul imediat depinde de *extinderea procesului de necroză* (care se poate aprecia numai histologic) și de tendința și puterea de regenerare a ficatului. În practică, mai ales în formele severe de hepatită virală, cu testele de coagulare prăbușite, riscurile de accidente prin puncția hepatică sînt mult mai mari decît în alte forme de hepatită virală.

Examenul histologic trebuie să aprecieze două aspecte :

a) extinderea în gradul leziunilor hepatocitelor (degenerescență, necroză);

b) gradul de regenerare hepatică și modul cum se dezvoltă (armonios, normal sau distrofic, nodular și fibros).

Pentru prognosticul imediat, care interesează în special în hepatita virală severă, se apreciază astfel, după *Robert* și colab. (8), în funcție de extinderea și de aspectul procesului de necroză :

— necroză focală sub 25 % (din fragmentul cercetat) = prognostic favorabil ;

— necroză difuză ori în punți între 35 și 80 % = prognostic mai puțin favorabil ;

— necroză masivă (peste 80 %) ca și necroza centrolobulară și eterogenă = prognostic nefavorabil.

Dacă se pot face 2 puncții succesive, la 48—72 de ore interval, și se constată o scădere a necrozei cu cel puțin 30 %, prognosticul este favorabil.

După alții autori, cînd 40 % din parenchimul hepatic, într-o hepatită virală severă, prezintă fenomene de regenerare și steatoză, vindecarea apare posibilă, adesea cu prețul unor sechele.

Cei mai mulți autori consideră însă că nici criteriul histologic singur nu oferă siguranță pentru fixarea prognosticului ; și acest criteriu trebuie integrat și interpretat în ansamblul datelor clinice și biochimice.

## CRITERII PENTRU PROGNOSTICUL LA DISTANȚĂ (ÎNDEPĂRTAT)

Pentru a stabili un astfel de prognostic, sînt necesare mai multe condiții : o observație clinică repetată, la intervale, timp de 6—12 luni ; o grijă diferențiată pentru hepatita de tip B (care trebuie urmărită cel puțin 1 an) ; efectuarea mai multor examene biochimice și, la nevoie, examenul histologic.

### CRITERII CLINICE

Persistența hepatomegaliei, mai accentuată la efort, a subicterului, a asteniei, după trei luni de la debutul bolii, pledează pentru o hepatită virală acută nevindecată (prelungită, persistentă) și eventual cu potențial de cronicizare.

Prognosticul la distanță este rezervat în cazul coexistenței unor hepatopatii cronice anicterice (de ex. alcoolice) sau a subnutriției, ca și la vechii suferinzi digestivi, la diabetici, la vîrstnici, la tuberculoși cronici tratați cu antibiotice, la cei cu hepatite medicamentoase etc.

La copil, riscul de cronicizare este mai mic decît la adult.

### TIPUL DE HEPATITĂ VIRALĂ

*Potențialul de cronicizare în hepatita virală de tip B este considerabil mai mare*, de 3—4 ori, față de cel al hepatitei de tip A, așa cum am demonstrat într-o serie de lucrări (9, 10). După *Norkrans* și colab. (16), din 440 de bolnavi adulți cu hepatită virală B, urmăriți timp de 1 an, 9,8 % au dezvoltat hepatită cronică (persistentă ori agresivă). Chiar la copil, hepatita de tip B (care reprezintă 15—17 % din hepatitele copilului) expune la o evoluție mai prelungită sau la cronicizare (11).

*Persistența antigenului $HB_s$ în sînge după 3 luni de la debutul bolii* anunță cel puțin o stare de purtător de antigen sau trecerea în hepatita cronică.

*Prezența antigenului „e“* în formele de hepatită B constituie, de asemenea, un *semn de prognostic nefavorabil*, în timp ce anticorpii

anti-e corespund — de obicei — cu o evoluție favorabilă sau cel mult cu o stare de purtător sănătos de antigen (12, 13).

## CRITERII BIOLOGICE

Persistența timp îndelungat a unor valori crescute ale *transaminazei* nu este concludentă ca prognostic, avînd semnificații variate : hepatită prelungită (curabilă), hepatită acută persistentă (curabilă în 1 an), dar și forme cu evoluție cronică. Datele constatate trebuie corelate cu celelalte rezultate, inclusiv cu examenul histologic (1). Nu este nici necesar să fie cercetată prea des, pentru a nu crea anxietate bolnavului. Persistența unor valori crescute, după trei luni, implică însă atenție și examene complimentare.

Colestaza constituie, de asemenea, un factor de prognostic, contribuind la geneza formelor prelungite.

Dintre *testele de disproteinemie*, trebuie reținute numai valorile date de : turbiditatea la timol, sulfat de zinc și eventual Takata-Ara.

*Electroforeza proteinelor* din ser este cu mult mai informativă ca prognostic, prin creșterea gammaglobulinelor și scăderea albuminelor (semnificație severă), arătînd scăderea puterii de sinteză a ficatului.

Cercetarea *autoanticorpilor* (antinucleari etc.) este importantă pentru prognostic (fenomene de autoîntreținere).

*Testele de coagulare* își păstrează valoarea lor prognostică.

*Testul cu BSP* este, de asemenea, informativ asupra rezervei funcționale a ficatului.

Lipsa creșterii sau chiar *scăderea haptoglobinei în ser* este de prognostic nefavorabil, anunțînd o trecere în forma subacută sau cronică. În hepatitele virale, cu evoluție normală, creșterea haptoglobinei anunță vindecarea (14).

De asemenea, *apariția alfa-fetoproteinei* în ser anunță o tendință la regenerare a ficatului (dacă este exclusă existența unui cancer hepatic) (6, 7).

## CRITERII HISTOLOGICE

Este unanim admis că examenul histologic prin puncția-biopsie hepatică este cel mai orientativ, în legătură cu tendințele evolutive atît de variate ale hepatitei virale (1, 4, 17). Din studiul a 25 de cazuri de hepatită virală prelungită, *Dediu* și colab. (1) au constatat dificultățile de apreciere pe baza numai a examenului clinic și a testelor biochimice. Numai prin examenul histologic a putut stabili un prognostic bun în 60 % din aceste forme prelungite, iar în 40% tendințe spre hepatită cronică agresivă și ciroză.

Alți autori, fără a subaprecia rolul important al biopsiei hepatice, atrag atenția asupra unor dificultăți și unor factori de eroare, care țin de erori de tehnică și de variații de interpretare în funcție de anatomopatolog.

Pacienții trebuie selectați (după criterii clinice, teste de coagulare), pentru a alege pe aceia la care puncția-biopsie este indispensabilă și fără risc deosebit.

Nu trebuie uitat că între 90 și 95 % din hepatitele virale se vindecă, sub control clinic și biochimic, și numai o parte necesită examenul histologic, pentru precizarea diagnosticului de formă clinică și pentru prognostic.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Dediu Șt., Voiculescu M., Zamfirescu I., Perederi Lența, State Doina** — Hepatita virală prelungită : modalități de

evoluție și prognostic, Med. interna (Buc.), 1974, 26, 611.
2. **Voiculescu M.** — Hepatita virală. În : „Boli infecțioase", ed. a II-a, Ed. medicală, București, 1971, p. 625.
3. **Gavrilă I.** și colab. — Hepatita epidemică la vîrstnici, Med. interna (Buc.), 1961, 1, 53.
4. **Varay A.** — Pronostic des hépatites virales (table ronde), Med. Prat. (Paris), 1975, 3—4, 71—78.
5. **Voiculescu M., Păun L., Vasiliu Petra, Pîrlea Paula** — Valoarea probelor de coagulare în prognosticul formelor severe de hepatită virală. Congr. de patol. infecț., București, sept. 1973 (în vol.).
6. **Karvountzis Gh.** — Relation of alpha-fetoprotein in acute hepatitis to severitiy and prognosis, Ann. intern. Med., 1974, 80, 156.
7. **Ishiguro T.** — Alpha-protein in hepatitis, Ann. intern. Med., 1974, 80, 425.
8. **Robert D.** și colab. — Les facteurs du pronostic de l'insuffisance hépatique aïgue grave, Nouv. Presse méd., 1974, 3, 1 207.
9. **Voiculescu M.** și colab. — Relații posibile între tipul etiologic de hepatită virotică și sechelele hepatitice, Med. interna (Buc.), 1964, 7, 783.
10. **Voiculescu M., Angelescu M.** — Particularități epidemiologice și clinice ale hepatitei de tip B față de hepatita de tip A, Viața med., 1975, 3, 4.
11. **Cadranel S.** și colab. — Prognosis of hepatitis B in children, XV Symposium on viral diseases, Viena, 3—5.IX.1975.
12. **Elefteriou N.** și colab. — Incidence and clinical significance of e-antigen and antibody, in acute and chronic disease Lancet, 1975, II, 1 171.
13. * * * — „e" and anti-„e", Lancet, 1975, II, 1 191.
14. **Hever O., Vadasz G.** — Haptoglobin, in children with infectious hepatitis, J. Pediat., 1965, 67, 1 156.
15. **Stone H. H.** și colab. — Post-splenectomy viral hepatitis, J. Amer. med. Ass., 1967, 199, 851.
16. **Norkrans P.** și colab. — Prognosis of clinical hepatitis B in adults, XV Symposium on viral diseases, Viena, 2—5.IX.1975.
17. **Schaffner F.** — Patterns and prognosis in hepatitis, New Engl. med. J., 1970, 283, 1 108.
18. **Sherlock Sheila** — Course of long incubation hepatitis, Brit. med. Bull., 1972, 28, 114.
19. **Alexandru Paulina** — Prognosticul formelor clinice severe de hepatită virală, Lucrare de diplomă, I.M.F. București, 1974.

23

# DIAGNOSTICUL POZITIV AL HEPATITEI VIRALE

Diagnosticul hepatitei virale — deși apare ușor în formele comune — prezintă numeroase dificultăți, erori și „capcane", atît în *stadiul preicteric*, din cauza polimorfismului simptomatic și cu aspect de boală infecțioasă al începutului bolii, cît și în *stadiul icteric*, cînd se pune problema diferențierii de toate icterele, cu variate etiologii.

Diagnosticul a fost mult timp dificil și prin lipsa unor teste specifice uzuale de diagnostic. Astfel, în diagnosticul hepatitei virale A a fost introdus numai recent testul specific, de imunoaderență, dar nu încă și în practică. Pentru hepatita virală B, deși există teste specifice de diagnostic, de uz curent, prin decelarea antigenului Au ($HB_s$) și a anticorpilor anti-$HB_s$, unele tehnici în uz (contraimunelectroforeza) nu sînt atît de sensibile pentru a detecta și cantități mai mici de antigen specific, din care cauză o parte din cazurile de hepatită virală B rămîn nediagnosticate. Teste mai sensibile, ca testul radioimunologic sau tehnica hemaglutinării pasive inverse, ar trebui să fie introduse în uzul cel mai larg (1).

În diagnosticul hepatitei virale, următoarele obiective trebuie avute în vedere :

a) *recunoașterea precoce a bolii*, pe cît posibil în stadiul preicteric, ținînd seama că *icterul este un semnal optic prea tardiv al bolii* pentru un diagnostic precoce, atît din punct de vedere epidemiologic, cît și al vindecării bolnavului. Dar chiar și în stadiul preicteric, alterările celulare hepatice sînt deja prezente, iar bolnavul începe să fie contagios din ultima parte a incubației, ceea ce trebuie să incite și mai mult la un diagnostic precoce ;

b) *cuprinderea în diagnostic a tuturor formelor clinice ale hepatitei virale*, inclusiv a celor anicterice, atipice și latente, prin folosirea celor mai sensibile și mai specifice teste de laborator ;

c) *diferențierea hepatitei virale A de B*, prin folosirea testelor specifice și a caracterelor distinctive — clinice și de laborator — ținînd seama de evoluția și de prognosticul diferite ale acestor două tipuri de hepatită, ca și pentru izolarea lor separată ;

d) *stabilirea formei clinice*, fapt important pentru conduita terapeutică și pentru prognostic.

Nedispunînd, în general, de criterii de certitudine pentru diagnostic (cu excepția testelor specifice), se va

lua în considerare un ansamblu de date oferite de : *anamneză* (inclusiv cea epidemiologică), *examenul clinic*, *testele de laborator* și alte *examene paraclinice*.

Numai criteriile clinice sînt sigur insuficiente și expun la frecvente erori, așa cum rezultă din analiza diagnosticelor de hepatită virală puse de medicii din rețeaua de medicină generală (25—30 % erori). Astfel, într-un teritoriu din Anglia, din 65 de cazuri, notificate ca hepatită virală de medicii din teren, 21 de cazuri au fost infirmate în spital, fixîndu-se alte diagnostice (2).

Investigațiile de laborator cresc considerabil acuratețea diagnosticului, păstrînd totuși unele limite, deoarece unele cazuri se clarifică numai prin laparotomie. Astfel, într-un studiu pe 80 de cazuri de icter, în care a folosit cea mai largă baterie de teste hepatice, inclusiv scintigrama hepatică, *Isselbacher* a avut totuși o proporție de erori de 10 % (3).

## DATE EPIDEMIOLOGICE

Prezintă importanță în acest scop :

— situația morbidității prin hepatită virală, în teritoriul de unde provine bolnavul ;

— existența unui alt caz în familie (inclusiv pentru hepatita virală de tip B, în care contagiunea intrafamilială, prin contact intim este posibilă) ;

— existența altor cazuri în colectivitatea, în care bolnavul locuiește, se alimentează sau lucrează ;

— date furnizate de anamneza profesională, ținînd seama că există anumite profesiuni mai expuse : personal medico-sanitar și în special chirurgi, stomatologi, laboranți, personal din centrele de hemodializă, din centrele de colectare și de prelucrare a sîngelui ;

— existența în antecedente apropiate de : transfuzii de sînge (cîte flacoane, de la cîți donatori), plasmă sau alte produse de sînge (masă eritrocitară, trombocitară, leucocitară, trombină), seruri imune omologe, hemogrefe etc. cu 15—160 de zile înainte de îmbolnăvire. Riscul posttransfuzional, ținînd seama numai de cazurile icterice este de 2—5 % (10 %), iar pentru formele anicterice mai mare ;

— prezența în antecedentele apropiate ale bolnavului a unor manopere cu risc de inoculare a virusului hepatitic, prin diferite instrumente, incorect sterilizate. Trebuie evitată însă exagerarea de a se suspecta manoperele medicale ca un risc de inoculare, ținînd seama de progresul imens obținut în sterilizarea corectă a instrumentarului medical, ceea ce exclude din ce în ce mai mult hepatita virală iatrogenă. Trebuie însă suspectate : practica injecțiilor ilicite (de către personal necalificat) ; unele proceduri, ca manichiura, pedichiura, tatuajul, recoltările de sînge, în condiții improvizate, sau tratamentele stomatologice fără instrumente sterilizate.

## DATE CLINICE

Din *tabloul polimorf al perioadei preicterice* (vezi cap. *11*), trebuie reținute în special : tulburările digestive (inapetență, grețuri), astenia intensă și aparent inexplicabilă, artralgii interesînd articulațiile mici și cu caracter nocturn (debutul pseudoreumatismal), manifestări cutanate de tip urticarian sau hemoragic, febră moderată cu curbatură (aspect „pseudogripal“), hepatomegalia, cu sensibilitate dureroasă. Sugestive sînt, de asemenea, asocierile între 2—3 sindroame, de exemplu : as-

tenie + tulburări digestive; astenie + artralgii + hepatomegalie etc. Variatele modalități de debut atipic trebuie avute, de asemenea, în vedere.

*Apariția icterului*, odată cu atenuarea sau chiar cedarea acestor simptome, pledează pentru o formă comună de hepatită virală, iar agravarea lor cu o formă severă.

## DATE DE LABORATOR

Datele de laborator sînt indispensabile pentru diagnosticul hepatitei virale, dar valoarea lor variază: unele sînt numai orientative, altele sugestive, iar altele specifice. Un număr considerabil de teste de laborator au fost introduse în diagnosticul bolilor hepatice, dar — de acord cu *M. Black* (4) și cu opiniile experților O.M.S. — *maximum de informații utile se pot obține numai din cîteva teste.* Dintre numeroasele „probe hepatice" numai cîteva țin exclusiv de ficat: testul B.S.P., testul Quick (după controlul cu vitamina $K_1$), biopsia hepatică și scintigrama hepatică, la care se adaugă testele specifice pentru diagnosticul tipului de hepatită virală (antigen HB, anticorpi specifici pentru hepatita A și B).

## EXAMENUL MORFOLOGIC AL SÎNGELUI ȘI V.S.H.

*Leucograma* prezintă: leucopenie cu limfocitoză, ușoară monocitoză și eozinofilie și apariția de plasmocite (1—3 %). Unele limfocite prezintă un aspect particular, cu citoplasma intens bazofilă și granulații azurofile *(„virocite")*, aspect util pentru diagnostic (5).

Formele severe, cu necroză extinsă, se însoțesc de leucocitoză cu neutrofilie (criteriu de severitate). Unii au propus un indice leucocitar „de intoxicație", prin raportul între polinucleare și mononucleare (6).

În hepatita virală, *V.S.H.* este normală sau chiar încetinită (1—3 mm/oră). Crește apoi în cursul bolii, precum și în cazul unor suprainfecții bacteriene, ori în tendința de cronicizare a bolii.

## TESTE PRIVIND PIGMENȚII BILIARI

*Bilirubina în sînge* (normal pînă la 1 mg%) este prezentă sub cele două forme: *neconjugată* (liberă, „indirectă") și *conjugată* cu glicuronid („directă"). Crește în forma icterică a hepatitei virale (în ambele forme), fără a prezenta ceva caracteristic. Raportul bilirubină indirectă/directă este aproximativ 1 în hepatită, în timp ce un raport 5/1 ori 10/1 indică un icter hemolitic, iar un raport de 1/2—1/3 indică aproape sigur un icter obstructiv.

Bilirubina poate fi pusă în evidență *în urină*, cu cîteva zile înainte de apariția icterului conjunctival prin *reacția cu albastru de metilen* (7) sau mai bine cu *reactivul Popper* (sol. iod 1% în alcool 96°), test mai simplu și mai sensibil.

*Creșterea urobilinogenului în urină* constituie un semn de suferință hepatică, prezent în hepatita virală.

## TESTE ENZIMATICE ȘI SIDEREMIA

Prin leziunile celulare hepatice se eliberează în sînge o serie de enzime (prezente în citoplasmă și în organitele celulare hepatice și ale altor țesuturi) în cantități crescute, proporțional cu intensitatea leziunilor hepatice. Dintre acestea, semnificativă este creșterea în sînge a unor enzime, cu rol de transfer al grupului amino de la acidul aspartic sau alanină, la acidul alfa-glutaric, rezultînd acid oxalacetic și acid piruvic, precum și acid glutamic (aminotransferaze):

*transaminaza glutamicoxalacetică* (TGO) și *transaminaza glutamicpiruvică* (TGP). Modificările acestor enzime s-au arătat *extrem de sensibile și totodată ușor de dozat în practică*, pentru a ne informa asupra celor mai discrete leziuni hepatice: „un adevărat seismograf" în diagnosticul bolilor hepatice, după *Brühl* (8). Creșterea acestor enzime în sînge ar fi detectabilă chiar de la lezarea a 1 din 15 000 de celule hepatice. Valorile normale în sînge sînt: pentru TGO 9—30 unități Karmen sau 5—12 unități internaționale, iar pentru TGP 7—22 U.K. sau 2—12 U.I. În hepatita virală, valorile serice ale acestor enzime cresc de 20—500 de ori, ajungînd la 1 000—2 000 U.K. și constituind adevărate *„teste de citoliză"*. O creștere a TGP de peste 500 U.K. nu poate avea altă origine decît o suferință hepatică. În hepatita virală, raportul $\frac{TGO}{TGP}$ este sub 1, în timp ce la normali este de 1,13—1,33 *(De Rittis)*. Raportul crește în infarctul miocardic.

Dintre cele două enzime, creșterea TGP este cea mai caracteristică pentru leziunea hepatică, în timp ce creșterea TGO, deși mai sensibilă, este mai puțin specifică, fiind prezentă în: infarct miocardic, infarct pulmonar, zdrobiri musculare, arsuri întinse.

Creșterea titrului seric al TGP este foarte precoce, chiar din perioada preicterică (vezi și fig. 41) și valori înalte se mențin în perioada de stare pentru a scădea treptat cu scăderea icterului. Menținerea unui titru ridicat în convalescență ridică probleme cu privire la evoluția bolii (vezi cap. 15, „Forme prelungite ale hepatitei virale").

Numeroase alte enzime au fost cercetate, pentru a se urmări modificările lor în leziunile hepatice, fără însă ca determinarea lor să aducă un surplus de informare față de aceea obținută de la transaminaze. Mult s-a așteptat de la determinarea unor enzime cu specificitate hepatică, cum sînt *sorbitdehidrogenaza* și *ornitincarbamiltransferaza* (9) în hepatita virală, fără însă ca dozarea acestora să aducă un supliment valoros de informație față de transaminaze. Unii autori sînt de părere că determinarea simultană a mai multor enzime, ale căror valori nu ar evolua paralel, ar putea aduce un plus de informație privind aspectele cele mai fine ale leziunilor celulare hepatice (10).

*Fosfataza alcalină* este o enzimă a cărei prezență în plasmă se datorește producției acestei enzime de către ficat, oase, tractul intestinal, iar la gravide și de către placentă. În ficat, fosfataza alcalină este localizată în hepatocit, în membranele plasmatice și în special în aria care înconjoară caniculele biliare (4). De aici, această enzimă ajunge mai ușor în circulație, realizînd un nivel înalt în plasmă în afecțiunile căilor biliare, intra- și extrahepatice, însoțite de colestază. Valori normale: pînă la 44 U.I. sau 3—13 U. King-Armstrong sau 1,5—4 U. Bodanski. Fosfataza alcalină crește atît în colestaza intrahepatică din hepatita virală, cît și în colestaza extrahepatică din icterele mecanice. O creștere marcată a fosfatazei alcaline, însoțită de o creștere moderată a TGP și a TGO (sub 300 U.K.) pledează pentru un icter prin afecțiuni ale căilor biliare, în timp ce creșterea moderată a fosfatazei alcaline, însoțită de valori mari ale TGP, TGO (peste 1 000 U.K.) pledează pentru o leziune hepatică celulară (hepatită virală).

*Sideremia* (normal: 80—140 mcg la 100 ml ser) crescută este revelatoare, de asemenea, de leziunea celulelor hepatice în hepatita virală (test de „citoliză"), ajungînd la 200—500 mcg/100 ml ser.

## DETERMINAREA MODIFICĂRILOR PROTEINELOR SERICE. IMUNOGRAMA

În hepatita virală, se produc modificări ale proteinelor serice, care se pun cel mai bine în evidență prin două metode :

— *electroforeza proteinelor serice ;*

— *determinarea cantitativă a albuminei și a imunoglobulinelor.*

Testele denumite de *labilitate serică* sau de *floculare* sau de *disproteinemie* (și care s-au numărat cu zecile) tind că cadă în desuetudine, fiind nespecifice pentru ficat, negative adesea în hepatita virală B și fiind depășite ca valoare informativă de electroforeza proteinelor serice și de determinarea imunoglobulinelor.

Dintre aceste teste, au mai rămas în uz următoarele :

*Testul de turbiditate la timol* (normal 0—4 U.M.L.), simplu ca tehnică, se bazează pe precipitarea unui complex imuno-globulino-fosfolipido-timol, din ser, ca rezultat al creșterii *imunoglobulinei M* (IgM) și mai puțin a imunoglobulinei G (IgG) (11). Reacția apare puternic pozitivă după un prînz bogat și este foarte sensibilă la concentrația în ioni și pH, fiind împiedicată de creșterea IgA și de albumine și alfa-1-globulină.

O valoare nou-remarcată a acestei reacții este de a contribui la diferențierea între hepatita A și B : reacția este pozitivă în hepatita de tip A (în corelare cu creșterea IgM) și negativă cel puțin cîteva săptămîni, în faza acută a hepatitei B (vezi și cap. *11*).

*Testul cu sulfat de zinc* (Kunkel) și *testul Takata-Ara* au aceeași valoare și semnificație, reflectînd scăderea albuminelor și creșterea gammaglobulinelor. Se pozitivează tardiv în hepatita virală (pot rămîne normale). Persistența unor reacții pozitive concordă, de obicei, cu modificări ale electroforezei și sugerează tendința la cronicizare a bolii.

*Alte teste de floculare* (Gross, sulfat de cadmiu, proba Weltmann etc.) nu aduc indicații suplimentare și sînt total nespecifice pentru bolile hepatice, nefiind necesare în diagnosticul hepatitei virale, iar pentru urmărirea evoluției, existînd alte teste de laborator mai adecvate.

*Electroforeza proteinelor serice* (electroforeza pe hîrtie) și *dozarea proteinelor serice* oferă indicații globale asupra proteinemiei și a proporției relative a componentelor proteice, fără a da indicații utile pentru diagnosticul precoce al hepatitei virale. Se constată o discretă creștere a fracțiunilor alfa-1 și alfa-2 ale globulinelor, iar raportul dintre albumine și globuline este supraunitar (normal : 1,5—2,5). Determinarea este totuși utilă de făcut de la începutul bolii, pentru următoarele motive :

— pentru urmărirea în dinamică a proteinogramei, ținînd seama că o scădere treptată a albuminelor, concomitent cu o creștere a betaglobulinelor și a gammaglobulinelor (raportul $\frac{A}{G}$ subunitar) sînt revelatoare pentru o inflamație hepatică cronică. Creșterea marcată a gammaglobulinelor sugerează un proces autoimun. Repetări prea dese ale electroforezei sînt inutile, ținînd seama că timpul de înjumătățire a gammaglobulinelor este de 25 de zile ;

— prezența de la început, a unei electroforeze modificate (hipoalbuminemie și hipergammaglobulinemie) pune probleme de diagnostic : fie că modificările sînt revelatoare pentru un episod acut în cadrul unei hepatite cronice, fie că (ceea ce este mai dificil de dovedit, dar posibil) hepatita acută virală (A sau B) a survenit peste o hepatopatie cronică.

Electroforeza proteinelor serice poate arăta o creștere a alfa-1-globulinei, cu semnificații interesante privind prognosticul acestor cazuri.

În această fracțiune de globulină, se cuprinde și alfa-1-antitripsina, proteină serică cu rol de a inhiba proteaza. În cazurile cînd alfa-1-antitripsina lipsește, din cauza unui caracter moștenit, bolnavii respectivi sînt predispuși la ciroză hepatică (4, 17) (vezi și cap. 9, „Rolul factorilor genetici în hepatita virală").

*Determinarea cantitativă a imunoglobulinelor*, prin metoda imunodifuziei radiale *(Mancini)*, oferă informații prețioase, atît pentru diagnosticul diferențial între hepatita A și B, cît și pentru aprecierea tendințelor evolutive ale hepatitei virale acute. Astfel, hepatita virală A se caracterizează prin *creșteri mari ale IgM*, în timp ce în hepatita virală B valorile IgM rămîn normale sau ușor modificate. Dintre celelalte imunoglobuline: IgG prezintă ușoare creșteri, iar IgA rămîn nemodificate (12, 13, 14, 15, 16).

Recrudescențele hepatitei virale acute se anunță prin creșteri ale IgM, iar creșterea IgG (care formează predominant gammaglobulinele) anunță o cronicizare a hepatitei.

*Alfa-fetoproteina* este o proteină fetală, care dispare, în mod normal, aproape complet după naștere. Cercetări făcute în ultimii ani au arătat că alfa-fetoproteina poate să apară în aprox. 10% din diferitele boli hepatice, dar prezintă creșteri mari (determinate prin testul radioimunologic) cu semnificații utile în două condiții importante :

— în *cancerul primar hepatic*, în 69—79% din cazuri după diferiți autori (18, 19), chiar prin tehnici mai puțin sensibile (dubla imunodifuzie), deoarece alfa-fetoproteina se află în cantități importante ;

— în *hepatita virală fulminantă cu potențial de regenerare și recuperare* (semn de prognostic imediat favorabil). Astfel, dintr-o serie de cazuri de hepatită virală fulminantă, 85% au prezentat alfa-fetoproteina în ser (20). Creșteri de peste 500 ng/ml s-au observat, de asemenea, în hepatitele severe cu necroză subacută (19).

*Lipoproteina X* este o lipoproteină atipică, care — așa cum s-a arătat în cap. *13* — apare în forma colestatică a hepatitei virale și în alte ictere colestatice, fără a putea diferenția însă colestaza intrahepatică din hepatita virală, de colestaza extrahepatică (așa cum s-a sperat inițial).

## DETERMINAREA FACTORILOR DE COAGULARE

Ținînd seama că sinteza unor factori de coagulare (II, V, VII, IX și X) se face de către ficat, testarea acestei importante funcții hepatice este de mare valoare pentru a decela insuficiența hepatocelulară și a aprecia severitatea acesteia și prognosticul formei clinice respective. În acest scop, determinarea timpului *complex de protrombină* (timpul Quick) constituie un valoros test informativ și practic. Testul este corect executat, dacă anormalitatea este verificată prin administrarea de vitamină $K_1$ : în cazurile de insuficiență hepatică concentrația în protrombină nu se corectează, în timp ce în icterul mecanic (unde absorbția acestei vitamine liposolubile este împiedicată în cadrul perturbărilor ciclului enterohepatic), anormalitatea se corectează după administrarea de vitamină $K_1$.

## TESTUL DE RETENȚIE LA BSP

Testul de retenție al bromsulfonftaleinei (BSP) este un *test de specificitate hepatică* și unul din cele mai sensibile pentru depistarea precoce a leziunilor hepatice, a formelor fruste de hepatită, precum și pentru *aprecierea capacității funcționale restante a ficatului* (22). Testul nu poate fi efectuat decît în absența icterului (în

formele anicterice, în controlul convalescenței, în stările cronice posthepatitice). Tehnica constă din injectarea intravenoasă a unei doze „bolus" de 5 mg/kilocorp și aprecierea retenției substanței în sînge după 45 de minute; *în mod normal retenția este sub 5%*. Testul nu trebuie repetat frecvent și în efectuarea lui se va avea în vedere pericolul unui șoc anafilactic, rar, dar posibil (21).

O modificare a acestei probe a fost adusă de *Caroli* (23), prin care în loc de două lecturi ale procentajului de retenție, se fac mai multe determinări, în sensul de a se construi o pantă de eliminare. O altă îmbunătățire constă în metoda de „*clearance*" (epurație) *a BSP*, mult mai sensibilă pentru a decela leziuni difuze incipiente ale celulei hepatice, precum și gravitatea leziunilor (24, 25).

## ALTE METODE DE DIAGNOSTIC

*Examenul morfologic al ficatului* prin *laparoscopie* nu constituie o metodă de utilizat în diagnosticul curent al hepatitei virale, fiind rezervat numai unor situații speciale: probleme dificile de diagnostic diferențial cu alte afecțiuni hepatice și în controlul stărilor posthepatitice (hepatita cronică și ciroza). Într-o serie de cazuri, se recurge la laparoscopie pentru a se efectua o puncție-biopsie hepatică „țintită", prin alegerea unei anumite porțiuni hepatice.

*Examenul microscopic al ficatului*, prin *puncția-biopsie hepatică* („biopsie percutană"), reprezintă modalitatea cea mai sigură de diagnostic în bolile hepatice difuze, inclusiv în hepatita virală, cu condiția de a fi interpretată în lumina celorlalte date (clinice, biochimice, imunologice).

Contraindicațiile puncției hepatice se reduc la cele bine cunoscute: suspiciune de chist hidatic, de tumoare vasculară sau de supurație hepatică, timp de sîngerare și de coagulare anormale. Valoarea protrombinei (test Quick), de la care nu trebuie să se efectueze puncția-biopsie hepatică, variază — după autori — între 26% și 60% (4, 26). O limită rezonabilă este de 50% (26). De asemenea, în cazul unei trombocitopenii de 60 000/mm$^3$ sau chiar de 30 000/mm$^3$ puncția-biopsie hepatică nu trebuie efectuată. În statistica de 80 000 de cazuri de puncție hepatică, cumulată de *Lidner* pe baza unei anchete largi (26) au fost 273 de accidente (0,34%) și 12 cazuri letale (0,015%), din care 7 prin hemoragii, 3 prin peritonită biliară și 2 prin pneumotorax, fiind mai frecvente la persoanele vîrstnice, cașectice și grav bolnave.

În diagnosticul pozitiv al hepatitei virale acute, puncția-biopsie hepatică nu este necesară, decît în cazuri speciale, care pun probleme de diagnostic diferențial, precum și în controlul vindecării în cazurile problemă: formele prelungite, formele cu debut de cronicizare, pentru depistarea leziunilor hepatice minime și caracteristice în acest sens (27, 28).

*Scintigrama hepatică* nu este adecvată pentru diagnosticul hepatitei virale acute, avînd indicații numai în diagnosticul diferențial cu alte afecțiuni hepatice: chist hidatic, tumori, abcese, hepatită cronică, ciroză.

## TESTE SPECIFICE PENTRU DIAGNOSTICUL HEPATITEI VIRALE

### TESTE SPECIFICE PENTRU DIAGNOSTICUL HEPATITEI VIRALE A

În contrast cu hepatita virală de tip B, diagnosticul hepatitei virale A prin teste specifice a întîrziat mai mult. Pînă în 1975, identificarea absolută a acestei hepatite virale nu se putea face decît în domeniul cercetării, prin inoculări pozitive la maimuțele marmoset. Dintre numeroasele încercări de identificare a anti-

genului viral A în scaunul bolnavilor, aceea care s-a bucurat de cel mai mult credit a fost vizualizarea, în 1973, prin imunomicroscopie electronică a unor particule cubice de 27 nm, de către *Feinstone* (29). Existența acestui antigen al hepatitei virale A a fost confirmată de atunci și de alți autori (vezi cap. *5*).

Desigur, însă, că pentru diagnosticul curent al hepatitei virale A era nevoie de metode de uz curent. În 1975, au fost introduse 2 metode serologice specifice pentru diagnosticul hepatitei virale A : *reacția de fixare a complementului* (RFC) și *testul de imunoaderență,* prin punerea în evidență a anticorpilor specifici anti-A. Antigenul necesar a fost preparat din ficatul de marmoset *(Sanguinis mystax),* infectat intravenos cu tulpina CR-326 a virusului hepatitei virale A umane (30, 31). Dintre acestea RFC s-a dovedit mai puțin sensibilă și mai dificil de efectuat.

*Testul de imunoaderență* are ca principiu fenomenul de aderență al complexului antigen-anticorp la hematiile umane, în prezența complementului, și s-a dovedit mult mai sensibil și mai simplu de executat în practică. Cu acest test, s-au decelat anticorpi specifici pentru hepatita virală de tip A (absenți înainte de boală și la începutul bolii) și care au crescut în convalescență la titruri de 1/5 120 și mai mult (1/20 000). Anticorpii au apărut în 80% din cazuri în primele 2 săptămîni de boală și persistă ani de zile, putînd fi decelați după 10 ani de la boala acută. Decelarea lor la populația adultă ajunge la 80% din persoanele cercetate (32).

Față de această persistență îndelungată, este necesar deci — pentru diagnostic — ca anticorpii anti-A să fie absenți înainte de boală sau în primele zile de boală și titrul lor să crească treptat (33).

## TESTE SPECIFICE PENTRU DIAGNOSTICUL HEPATITEI VIRALE B

Descoperirea antigenului de suprafață al virusului hepatitei virale B (antigenul Australia), în 1965, a reprezentat o piatră de hotar în diagnosticul și cunoașterea acestei boli, iar ultimii ani au adus noi contribuții la cunoașterea structurii și ultrastructurii acestui virus. Așa cum se arată în cap. *6*, în prezent se cunosc — cu privire la acest virus — două sisteme antigen-anticorp : antigenul de suprafață ($HB_s$, antigenul Au) și anticorpii specifici anti-$HB_s$; antigenul central al particulei virale sau particula Dane ($HB_c$) și anticorpii specifici anti-$HB_c$. La acestea, s-au mai adăugat un nou sistem antigen-anticorpi, care apare numai în hepatita virală de tip B, și anume antigenul „*e*" și anticorpii anti-*e*, cu importanță prognostică și epidemiologică (vezi și cap. *6*).

Prezentarea tehnicilor de detectare a acestor antigene și a anticorpilor specifici, din hepatita virală B, cu valoarea și limitele lor, precum și opțiunile actuale în alegerea metodelor de diagnostic curent au fost redate în capitolul *6*. Vom menționa aici că, față de prima tehnică folosită, testul de imunodifuziune, cu sensibilitatea cea mai slabă, s-a trecut apoi la tehnici „de a doua generație", cum sînt contraimunoelectroforeza și RFC, iar în prezent se trece la generalizarea celor mai sensibile tehnici : dozajul radioimunologic (RIA) și hemaglutinarea pasivă inversă. Pentru avantajele pe care le oferă, ca sensibilitate, simplitate și economicitate, *hemaglutinarea pasivă inversă* este astăzi recomandată de experții O.M.S. și de alți specialiști (1, 34, 35, 36, 37), pentru a fi utilizată sistematic, *ca metodă de elecție pentru detectarea antigenului $HB_s$*. Performanța acestei metode a fost apreciată ca similară cu a testu-

lui RIA (34) sau doar puţin mai sensibilă (36, 37).

Experienţa în clinica noastră cu hemaglutinarea pasivă inversă (testul „Hepanosticon“) pe 380 de seruri de bolnavi cu hepatită virală, a arătat 48,15% rezultate pozitive pentru detectarea antigenului $HB_s$, faţă de 34,73% prin contraimunelectroforeză (CIE). Titrul seric maxim, obţinut prin hemaglutinarea pasivă inversă, a fost de 1 024, faţă de 128 obţinut prin CIE (1).

O evaluare a tehnicilor de detectare ale antigenului $HB_s$, şi implicaţiile practice respective a fost publicată recent de *Doina State* (38).

Importanţa pentru diagnosticul pozitiv al testelor de detectare a antigenului $HB_s$ şi al anticorpilor specifici rezultă de la sine. Următoarele observaţii trebuie avute în vedere :

Obţinerea unui rezultat negativ pentru $HB_s$ Ag nu înseamnă şi infirmarea diagnosticului de hepatită virală tip B. Există posibilitatea ca acest antigen să fi fost cercetat prea tirziu, după ce a dispărut, la sfîrşitul bolii, sau ca antigenul să fi fost blocat în complexele antigen-anticorpi (hepatita fulminantă) sau, în sfîrşit, ca tehnica utilizată să fi fost insuficient de sensibilă, pentru a detecta cantităţi minime de antigen $HB_s$.

În evoluţia normală a unei hepatite virale de tip B, *antigenul $HB_s$ devine detectabil din incubaţie, cu 4—8 săptămîni înainte de debutul bolii clinice şi al semnelor biochimice.*

Polimeraza ADN specifică poate fi detectată, de asemenea, în ser, la scurt timp după apariţia antigenului $HB_s$, indicînd prezenţa integrală a virusului (inclusiv antigenul central) şi multiplicarea activă a lui.

Curba valorilor TGP începe să crească după aceea, dar înainte de debutul semnelor clinice.

Antigenul $HB_s$ persistă în timpul bolii acute şi dispare complet odată cu convalescenţa în 90% din cazuri. *Rezultă deci că aproximativ 10% din foştii bolnavi de hepatită virală B rămîn purtători cronici de $HB_s$ Ag,*

Tabelul XIX

**Semnificaţii ale prezenţei antigenului $HB_s$ şi ale anticorpilor anti-$HB_s$ şi anti-$HB_c$**

| Antigen $HB_s$* | Anticorpi anti-$HB_s$ | Anticorpi anti-$HB_c$ | Interpretări posibile |
|---|---|---|---|
| Prezent | Absenţi | Absenţi | Debut de hepatită virală B |
| Prezent | Absenţi | Prezenţi | Fază tardivă de hepatită virală B, sau<br>Purtător cronic de $HB_s$ Ag |
| Absent | Prezenţi | Prezenţi | Convalescent de hepatită virală B |
| Absent | Prezenţi | Absenţi | Fază tardivă de convalescenţă de hepatită virală B sau<br>Expunere repetată la antigenul $HB_s$ fără reinfectare |
| Absent | Absenţi | Prezenţi | Debut de convalescenţă de hepatită virală B sau<br>Purtător cronic de virus B, fără $HB_s$ Ag (ipotetic) |

fie purtători asimptomatici, fie cu hepatită cronică (persistentă sau agresivă).

Anticorpii anti-$HB_c$ apar încă din perioada prezenței antigenului $HB_s$ iar anticorpii anti-$HB_s$ apar numai la cîteva săptămîni sau luni, după dispariția antigenului $HB_s$ și persistă mai mult timp decît anticorpii anti-$HB_c$.

Redăm în tabelul XIX, după *Hoofnagle* (39), semnificațiile clinice ale prezenței antigenului $HB_s$ și a anticorpilor ant-$HB_s$ și anti-$HB_c$.

## BIBLIOGRAFIE


1. **State Doina** — Hemaglutinarea pasivă inversă, tehnică sensibilă pentru detectarea $AgHB_s$, Viața med., 1976, 11, 337.
2. **Goldberg D.** — Diagnosis of infectious hepatitis in general practice, Lancet, 1971, I, 641.
3. **Isselbacher K.** — Jaundice and hepatomegaly. În : „principles of internal medicine", ed. a VI-a, Harrison & Sons, Ltd., Londra, 1960, p. 255.
4. **Black M.** — Diagnostic methods in liver disease, Med. Clin. N. Amer., 1975, 59, 1 015.
5. **Clémençon G.** — Azurgranulierte Lymphozyten und ihre Beziehung zur Hepatitis epidemica, Dtsch. med. Wschr., 1959, 1, 38.
6. **Bogomolov B. P., Tisecikina V. A.** (Importanța indicelui leucocitar pentru aprecierea evoluției hepatitei virale), Lab. Delo, 1968, 2, 109.
7. **Helferich K.** — Die Methylen-blauprobe, Med. Welt (Stuttg.), 1960, 12, 625.
8. **Brühl W.** — Leber — und Gallenwegserkrankungen, Georg Thieme, Stuttgart, 1966.
9. **Perederi Lența** — Enzimodiagnosticul organospecific, Viața med., 1963, 21, 148.
10. **Gorgan V.** și colab. — Studiu comparativ asupra unor enzime hepatospecifice în hepatita acută virală și în alte sindroame icterice, al III-lea Congres național de gastroenterologie, Cluj-Napoca, 29.IX — 1.X.1976.
11. **Schmidt W. F.** — Die Thymol-probe, Dtsch. med. Wschr., 1974, 47, 2 425.
12. **Voiculescu M., Perederi Lența, Chiotan M.** — Aspecte distincte în răspunsul la imunoglobuline în hepatita virală acută de tip A și B, Com. Soc. patol. infect. București, 7.XII.1976.
13. **Roser H.** — Quantitative immun-globulin-Bestimmungen bei Lebererkrankungen, Münch. med. Wschr., 1970, 30, 1 392.
14. **Strohm W.** — Laboratorium-diagnostische Unterschiede zwischen Hepatitis A und B, **Dtsch. med. Wschr.**, 1976, 14, 549.
15. **Wohlheim A.** — Immunoglobulins in the course of viral hepatitis, Acta med. scand., 1968, 183, 473.
16. **Giles J., Krugman S.** — Viral hepatitis. Immunoglobulin response during the course of the disease, J. Amer. med. Ass., 1969, 208, 497.
17. **Sharp H. L.** și colab. — Cirrhosis assoc. with alfa-1-antitrypsin deficiency, J. Lab. clin. Med., 1969, 73, 435.
18. **Rouslahti E.** și colab. — Serum-alfa-fetoprotein : diagnostic significance in liver disease, Brit. med. J., 1974, II, 527.
19. **Bloomer J.** și colab. — Alfa-fetoprotein in nonneoplastic hepatic disorders, J. Amer. med. Ass., 1975, 233, 38.
20. **Karvountsis G.** — Relation of alpha-fetoprotein in acute hepatitis to severity and prognosis, Ann. intern. Med., 1974, 80, 156.
21. **Katz W. A., Scarf M.** — Bromsulphtalein reactions, Report of a fatal case and review of the literature, Amer. J. med. Sci., 1964, 248, 545.
22. **Köppich Fr.** și colab. — Cercetări asupra valorii clinice a testului cu bromsulfaleină în afecțiunile hepatice, Viața med., 1957, 7, 34.
23. **Caroli J., Nys A.** — L'épreuve à la BSP modifiée, Rev. méd. chir. Mal. Foie, 1956, 31, 13.
24. **Mincu I., Gurban C.** — Clearance hepatic cu BSP în afecțiunile hepatice, Med. internă (Buc.), 1960, 6, 889.
25. **Krautwald A.** și colab. — Der Wert der BSP-clearance für die Beurteilung von Leberkrankheiten, Münch. med. Wschr., 1959, 46, 2 057.
26. **Lindner H.** — Grenzen und Gefahren der perkutaner Leberbiopsie mit der Menghini-Nadel. Erfahrungen bei 80 000 Leberbiopsien, Dtsch. med. Wschr., 1967, 92, 1 751.
27. **Dediu Șt.** și colab. — Hepatita virală prelungită : modalități de evoluție și prognostic (confruntări clinico-biochimice și morfologice), Med. internă (Buc.), 1974, 5, 611.

28. **Fodor O.** și colab. — Leziuni hepatice minime, elemente de avertizare a cronicizării hepatitei acute virale, Med. interna (Buc.), 1974, 1, 35.
29. **Feinstone S. M.** și colab. — Hepatitis A: detection by immune electronic microscopy of a virus-like antigen assoc. with acute disease, Science, 1973, 182, 1 026.
30. **Miller W. J.** și colab. — Specific immune adherence assay for human hepatitis A antibody. Application to diagnostic, Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1975, 149, 254.
31. **Krugman S.** și colab. — Viral hepatitis, type A identification by specific complement fixation and immune adherence tests, New Engl. J. Med., 1975, 292, 1 141.
32. **Szmuness W.** și colab. — Distribution of antibody to hepatitis A antigen in urban adult populations, New Engl. J. Med., 1976, 295, 755.
33. **Voiculescu M.** — Hepatita virală de tip A: diagnostic posibil prin teste specifice, Viața med., 1975, 12, 129.
34. **Vandervelde M. E.** și colab. — User's guide to some new tests for hepatitis-B antigen, Lancet, 1974, II, 1 066.
35. **Reesink H.** și colab. — Evaluation of a new hemagglutination technique for the demonstration of HBsAg, Lancet, 1973, II, 1 151.
36. **Cayzer I.** și colab. — A rapid haemagglutination test for hepatitis B antigen, Lancet, 1974, I, 947.
37. **Lange W.** și colab. — Der Nachweis von Hepatitis-B (Surface) Antigen mit dem Hepatitis, Dtsch. med. Wschr., 1976, 35, 1 273.
38. **State Doina** — Tehnicile de detectare și implicațiile practice ale AgHBs. Viața med., 1977, 2, 87.
39. **Hoofnagle J. H., Gerety R. J., Barker L. F.** — Antibody to hepatitis B virus core in man, Lancet, 1973, II, 869.

# 24

# PROBLEME DE DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL ÎN HEPATITA VIRALĂ

Diagnosticul diferenţial al hepatitei virale este unul din cele mai complicate. El implică incursiuni în multiple domenii tangente ale patologiei, atît al infecţiilor acute — prin problemele care le pune în *perioada preicterică* —, cît şi în acela al hepatologiei, prin problemele puse în *perioada icterică* de diagnosticul diferenţial, atît de complex şi dificil al icterului, cu etiologii atît de variate : infecţioase, toxice, obstructive, metabolice, hemolitice. Se poate afirma că diagnosticul etiologic şi diferenţial al unui icter constituie o adevărată „piatră de încercare", nu numai pentru medicul practician, dar şi pentru întreaga echipă a unei clinici de specialitate (1). Este cunoscut că, utilizînd cele mai complexe „baterii" de teste, în orice statistică de ictere, aproximativ 10% nu pot fi elucidate decît prin laparotomia exploratoare.

Aceste dificultăţi sînt ilustrate, între altele, de următorul experiment privind acurateţea diagnosticului într-o serie de cazuri de icter, la mai multe niveluri de asistenţă medicală (2). Supunînd spre consultare protocolul a 48 de pacienţi cu icter, cuprinzînd toate datele de explorare, clinice şi paraclinice, la 9 specialişti de spital, la 6 interni de spital şi la 9 medici de medicină generală, pentru a fixa cît mai exact diagnosticul etiologic real al icterului, s-au obţinut următoarele rezultate corecte de diagnoză : 79,2%, pentru medicii generalişti ; 81,9%, pentru interni ; 86,6%, pentru specialişti. Aceste rezultate arată cît de mici au fost diferenţele procentuale în prezicerea diagnosticului etiologic de icter, între medicii din teren şi specialiştii din spitale, cînd au la dispoziţie aceleaşi date de diagnostic.

În lipsa informaţiilor suplimentare, furnizate de laboratoare şi de alte mijloace paraclinice de diagnostic, acurateţa diagnozei în ictere a medicilor de teren scade. Astfel, erorile de diagnostic în hepatita virală pentru medicii din teren sînt de peste 30% (3).

Pentru ameliorarea procentajului de diagnostic corect al icterului s-a recurs în unele unităţi de hepatologie la ajutorul computerului, folosindu-se un model Bayesian secvenţial (4, 5). Rezultatele au fost de 81% şi 89% răspunsuri corecte.

Toate aceste date subliniază suficient dificultăţile de diagnostic diferenţial al icterelor, inclusiv cel al hepatitei virale, care uneori pune probleme şi mai complexe (6).

## DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL ÎN PERIOADA PREICTERICĂ

Polimorfismul clinic al perioadei preicterice creează posibilităţi de confuzie cu numeroase afecţiuni, dintre care vom cita cîteva :

*Gastrita acută a toxiinfecţiilor alimentare* simulează uşor „debutul digestiv" al hepatitei virale, putînd rezulta confuzii şi într-un sens şi în altul. Mai puţin favorabil pentru bolnav este de a nu recunoaşte hepatita virală şi a considera cazul, în mod superficial, drept o gastrită acută. Pentru diferenţiere, ne vom baza pe următoarele : hepatomegalie, astenie, urini închise la culoare, probe de citoliză (TGO, TGP) pozitive.

*Diskineziile biliare*, de diverse cauze (litiază, inflamaţii ale căilor biliare, distonii neurovegetative), pun probleme de diagnostic, care se rezolvă rapid prin testele de laborator.

*Gripa* şi *„răceala"* creează confuzii cu debutul pseudogripal al hepatitei virale, printr-o simptomatologie asemănătoare : febră, mialgii, artralgii. În cazul hepatitei virale, însă, se constată : hepatomegalie, anorexie profundă şi astenie prelungită ; elucidarea diagnosticului se face prin teste de laborator. Uneori, o perioadă preicterică cu *febră de lungă durată* („tipul infecţios" al perioadei preicterice) creează confuzii cu alte boli febrile, pînă la apariţia icterului ori pînă la efectuarea testelor hepatice.

*Reumatismul poliarticular acut* poate crea confuzii cu forma reumatoidă a perioadei preicterice, eroarea constînd, de obicei, în ignorarea hepatitei virale şi tratarea persoanei respective cu medicaţii antireumatice. Diferenţierea este totuşi uşor posibilă prin faptul că artralgiile în hepatita virală afectează articulaţiile mici şi predomină noaptea şi în repaus, viteza de sedimentare a hematiilor este normală sau scăzută, ficatul este mărit, simptomele digestive prezente.

*Erupţiile urticariene* şi *purpura reumatoidă* pot domina tabloul perioadei preicterice, în unele cazuri, determinînd unele rătăciri şi întîrzieri în diagnosticul precoce al hepatitei.

*Astenia nervoasă* a perioadei preicterice poate fi luată adesea drept o nevroză astenică şi tratată eronat, ca atare.

Aspectul de *abdomen acut* poate fi simulat de hepatita virală, prin durerile, uneori puternice, şi prin simptomele digestive acute din perioada preicterică, şi expune la o laparotomie inutilă şi periculoasă în această situaţie. Un examen clinic atent şi leucograma (cu leucopenie şi limfocitoză), precum şi testele hepatice (TGP) pot clarifica diagnosticul în cîteva ore şi pot evita astfel o intervenţie neadecvată.

Astfel de *debuturi atipice* ale hepatitei virale pot simula : colica hepatică, crize apendiculare, pancreatita acută etc.

## DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL ÎN PERIOADA ICTERICĂ

*Icterul* devine vizibil numai la o bilirubinemie, care a trecut de 2 mg⁰/₀, fiind mai evident la nivelul sclerelor, din cauza bogăţiei acestora în elastină, care are o afinitate specială pentru bilirubină. Adesea, însă, un examen grăbit poate duce la confuzii cu următoarele: culoarea galben „pai" a tegumentului din cancerul avansat, culoarea galbenă ca „ceara" a bolnavilor de anemie pernicioasă, culoarea galbenă a palmelor şi a plantelor din carotinemie, la persoane care au pigmenţi carotinoizi în cantitate mare pe tegumentul palmelor şi plantelor (nu însă şi pe sclere).

Dacă sindromul icter a fost corect diagnosticat, se pune problema dia-

gnosticului diferențial al hepatitei virale, cu variatele și numeroasele cauze ale icterului, din cele trei mari categorii clasice de : *ictere hepatice, ictere posthepatice* și *ictere prehepatice.*

Cu fiecare din aceste ictere, pot exista dificultăți de diagnostic, uneori adevărate „capcane".

## ICTERE HEPATICE

### HEPATITE DETERMINATE DE ALTE VIRUSURI

Așa cum se arată în capitolul *22*, există hepatite determinate de alte virusuri, care pot simula perfect hepatita virală.

*Hepatita din mononucleoza infecțioasă icterică* (alteori anicterică) poate simula hepatita virală. Titrul TGP poate ajunge la 800 U.K., așa cum am observat adesea. Numai atenția la formula leucocitară și efectuarea testului Paul-Bunell permite clarificarea diagnosticului. Într-o cercetare făcută în Clinica I de boli infecțioase din București, s-a arătat că atingerea hepatică a fost prezentă în 60% din cazurile de mononucleoză infecțioasă cercetate (7).

*Hepatita din infecția cu virusul citomegalic* poate uneori să fie expresia clinică dominantă a acestei infecții (8). La acest diagnostic, trebuie să ne gîndim în fața unei stări febrile cu hepatomegalie și splenomegalie, cu tablou hematologic mononucleozic, dar cu testul Paul-Bunell negativ, sîndrom citolitic și colestatic hepatic, tablou confirmat prin serodiagnostic pozitiv și virurie. Tabloul histologic poate fi de hepatită granulomatoasă.

De observat, că unele din hepatitele posttransfuzionale cu incubație scurtă pot fi determinate de virusul mononucleozic ori de virusul citomegalic.

*Hepatita herpetică* constituie un aspect bine cunoscut în cazul herpesului generalizat al nou-născutului, dar cazuri de hepatită herpetică au fost observate și la adult (9). La această vîrstă, hepatita herpetică apare la persoane cu herpes primar localizat în alte părți și care se află într-o stare de rezistență scăzută : arsuri întinse, corticoterapie prelungită, graviditate. În astfel de cazuri, virusul herpetic a fost izolat din ficat (10).

*Hepatita din febra galbenă* nu intră în discuție pentru zonele temperate.

### HEPATITE BACTERIENE

*Febra tifoidă* și unele *salmoneloze sistemice*, în special septicemia cu *Salmonella cholerae suis*, se pot însoți de icter prin hepatită, dar totodată și de febră prelungită, frisoane, stare toxică, splenomegalie și alte semne ale acestor boli.

*Septicemiile* cu coci piogeni (streptococ betahemolitic, stafilococ, pneumococ) sau cu anaerobi se pot însoți de icter, în formele severe, fiind diferențiate de hepatita virală prin prezența frisoanelor, a fenomenelor toxice și nervoase și prin hemoculturi pozitive.

*Pneumoniile bacteriene* severe toxice se însoțesc adesea de icter, care se deosebește de hepatita virală prin prezența procesului pulmonar, prin leucocitoză și alte semne.

*Apendicita acută* se poate însoți adesea de un icter toxic.

*Tuberculoza generalizată* (miliară), *sarcoidoza* și *bruceloza* se pot manifesta ori însoți de hepatită granulomatoasă (11). Tuberculoza este cauza cea mai frecventă, puncția-biopsie hepatică fiind utilă deseori în diagnosticul tuberculozei miliare. Se cunosc și cazuri de hepatită granulomatoasă prin vaccin BCG, ca o complicație a

imunoterapiei cu vaccin BCG în cancer (12).

*Hepatite spirochetozice.* Particularitatea spirochetozelor de a afecta ficatul și a provoca icter este bine cunoscută.

*Leptospiroza,* în forma icterică, a constituit întotdeauna o „cursă" în diagnosticul hepatitei virale, cu care — cu decenii în urmă — a și fost frecvent confundată. Tabloul clinic al leptospirozei este însă diferit, avînd debutul brusc, cu febră mare, frisoane, mialgii puternice, injectarea conjunctivelor, herpes, sindrom hemoragic, icter „rubin" și afectarea concomitentă a rinichiului și a meningelor. V.S.H. în leptospiroză este mult crescută de la începutul bolii. Inoculările cu sînge la cobai (în primele zile), examenul urinii pentru leptospire (în următoarele zile), ca și reacțiile serologice (după a 8-a zi) servesc la confirmarea diagnosticului.

*Febra recurentă* se însoțește, de obicei, de icter, dar diagnosticul este mult ușurat prin conjunctura epidemică și prin decelarea ușoară a spirochetelor în frotiuri de sînge.

*Sifilisul secundar* se poate însoți de icter, provocînd confuzii de diagnostic, dacă nu se cercetează cu atenție celelalte manifestări de sifilis secundar. Recent, *Feher* și colab. (13) au publicat 17 cazuri de hepatită luetică precoce (perioada secundară); în 7 din aceste cazuri, treponemele au fost vizualizate în ficat.

## HEPATITE SATELITE ÎN INFECȚIILE BACTERIENE ALE CĂILOR BILIARE

Angiocolitele și colecistitele acute bacteriene, cu evoluție severă, se însoțesc deseori de icter, determinat în parte de inflamația obstructivă a căilor biliare, iar în parte de o hepatită „satelită". În aceste cazuri, se constată valori moderat crescute ale TGP și TGO (100—300 U.K., rareori mai mult), care scad repede la normal (în 7—10 zile), după un tratament antimicrobian adecvat (14). Această scădere rapidă constituie un criteriu de diferențiere față de hepatita virală.

Formele severe de angiocolită se însoțesc și de o insuficiență renală, realizînd tabloul de *angiocolită icterigenă și uremigenă,* descris de unii autori francezi (15). Germenii implicați cel mai frecvent sînt bacilii gramnegativi (*E. coli,* specii de *Salmonella, Proteus, Klebsiella pneumoniae)* (16) sau coci diferiți (enterococi, stafilococi) sau germeni anaerobi. Diferențierea de hepatita virală trebuie făcută rapid, dată fiind necesitatea unui tratament antibacterian intens și a altor măsuri de terapie intensivă necesare.

## PARAZITOZE HEPATICE

*Malaria* cu *Plasmodium falciparum* se poate însoți de icter; coma malarică poate simula o comă hepatică prin hepatita virală, așa cum am observat un caz, care a fost salvat la timp, prin examenul sîngelui pentru Plasmodium și terapia antimalarică intensă.

*Amibiaza hepatică* — difuză sau sub formă de abces hepatic — trebuie avută întotdeauna în vedere în diagnosticul diferențial la persoanele sosite din regiunile cu amibiază.

*Toxoplasmoza* dobîndită poate, uneori, să prezinte tabloul de hepatomegalie cu icter.

*Echinococoza hepatică* este determinată de localizarea hepatică a larvei (sosită pe calea portei din intestin) de *Echinococcus granulosus (cysticus),* cel mai răspîndit, sau de *Echinococcus multilocularis,* cu formarea unui chist (chistul hidatic) sau a mai multor chisturi hepatice. Între infestare și apariția simptome-

lor trec ani de zile, chiar peste 10 ani, în 30 % din cazuri (17). Hidatidoza hepatică este răspîndită și în țara noastră (18), putînd simula hepatita virală, cu dificultăți de diagnostic (19, 20). Diagnosticul se bazează pe următoarele :

— date clinice: hepatomegalie, cu senzație de tensiune dureroasă și uneori cu palparea unei formațiuni rotunde hepatice; icter (prin compresiunea canalelor biliare) ; adesea febră (determinată de o suprainfecție bacteriană ; chist hidatic deschis în căile biliare) ;

— date de laborator: eozinofilie, testul cutanat Cassoni pozitiv și reacția de fixare a complementului Weinberg-Pîrvu pozitivă ;

— date paraclinice: scintigrama hepatică, laparoscopie.

Tratamentul chirurgical constituie singura metodă de vindecare radicală (21).

*Fascioloza* (distomatoza) *hepatică* este o parazitoză rar întîlnită la om, determinată de un vierme *Fasciola hepatica*, care, de obicei, parazitează căile biliare ale oilor și ale rumegătoarelor. Tabloul clinic se prezintă cu icter, prin angiocolită, colici biliare, eozinofilie, iar diagnosticul — sugerat de eozinofilie (ca parazitoză) — se pune prin evidențierea ouălor caracteristice ale parazitului în bilă sau în scaun (22, 23). Tratamentul se face cu emetină hidroclorică pe cale intramusculară și clorochină pe cale orală. Cazuri de fascioloză hepatică în țara noastră au publicat : *Hațieganu* și *Danicico* (24) în 1929 ; *Manu* și colab. (25), *Munteanu* și colab. (26), *Nițulescu* și colab. (27).

## HEPATITE TOXICE

*Steatoza hepatică* și *hepatita prin intoxicație alcoolică*. Este cunoscut că alcoolul, ingerat cronic, poate determina la om : *steatoza hepatică* („ficatul gras"), *hepatita alcoolică* și *ciroza hepatică*. Această succesiune de tablouri morbide a fost realizată și în experimente pe maimuțe (28). După *Leevy* și colab. (29), următoarele 5 faze secvențiale au fost observate în ficatul alcoolicilor, urmăriți pe o perioadă de 5—10 ani : alterări subcelulare, ficat gras, hepatită alcoolică, fibroză (ori ciroză) și hepatom.

Dintre acestea, hepatita alcoolică mimează integral spectrul clinic al hepatitei virale, de la stadiul asimptomatic la coma hepatică (31). Tabloul histopatologic, care precede ciroza, a fost descris de *Mallory* încă din 1911, fiind constituit din : degenerescență hialină a hepatocitelor (corpusculi Mallory), necroză, infiltrație cu polimorfonucleare și infiltrație grasă a hepatocitelor.

Dintre testele de laborator, testele de disproteinemie sînt normale, TGP prezintă valori normale (30), dar TGO prezintă valori crescute, testul cu BSP este afectat, *albuminemia este scăzută* (cel mai sugestiv), iar concentrația în protrombină este scăzută. Biopsia prin puncție hepatică confirmă diagnosticul și informează asupra naturii, gradului lezional și asupra posibilității de reversibilitate.

*Sindromul Zieve* (32), cu triada : icter colestatic, hiperlipemie și anemie hemolitică, descris în 1958, se întîlnește de asemenea, la alcoolici.

*Intoxicația saturnină*. Intoxicația cronică sau acută cu plumb poate prezenta caracter profesional (mai ușor de recunoscut) sau neprofesional, prin consum de lichide (băuturi alcoolice etc.), din vase de bucătărie sau alambicuri tratate cu plumb. Intoxicația neprofesională cu plumb este mai greu de recunoscut, fiind mai răspîndită în mediul rural, unde provoacă dificul-

tăţi de diagnostic cu hepatita acută (33, 34, 35). Clinic, medicul trebuie să se gîndească la această eventualitate, în cazul unor bolnavi care prezintă un icter discret (hemolitic), asociat cu anemie şi colici epigastrice şi abdominale („colica de plumb" în afebrilitate, colica „rece"), vărsături, constipaţie, lizereul cenuşiu al gingiilor, şi care recunosc că au consumat băuturi alcoolice, pregătite în alambicuri improvizate. Diagnosticul se confirmă prin laborator: hematii punctate cu granulaţii bazofile, dozarea plumbului în sînge (normal 50—80 micrograme la ‰) sau în urină, ori prin determinarea de precursori ai hemului, care cresc în saturnism: coproporfirina III în urină (normal: 30—60 micrograme ‰ pe 24 ore) sau acidul 5-aminolevulinic (delta-aminolevulinic) (normal = 2—3 mg/24 de ore).

## ICTERE MEDICAMENTOASE

Un număr considerabil de medicamente sînt implicate în prezent în producerea de leziuni hepatice, însoţite sau nu de icter (tabelul XX). Numai în ultimii 20 de ani, au apărut 40 de noi medicamente, care provoacă leziuni hepatice. Toate aceste ictere *pot simula aproape integral tabloul de hepatită virală* (tipul de icter hepatocelular, citotoxic) sau de *icter mecanic* (tipul de icter colestatic). Unele medicamente acţionează mixt atît colestatic, cît şi citotoxic.

*Tabloul histologic*, în tipul de leziune hepatocelular, se caracterizează prin necroză hepatică, fiind similar cu acela din hepatita virală, ca şi tabloul clinic şi biochimic. Valorile de transaminaze serice sînt înalte, în timp ce valorile de fosfatază alcalină sînt puţin crescute.

În intoxicaţia cu doze mari de tetraciclină (administrate intravenos), se realizează tabloul de steatoză hepatică acută, amintind pe acela din ficatul gras de sarcină şi din sindromul Reye, cu transaminaze normale sau foarte uşor modificate şi sfîrşit letal (36).

*Mecanismele lezionale* sînt variate. Unele substanţe au o *acţiune toxică hepatică directă,* cum este tetraclorura de carbon şi — în doze mari — medicamente ca: tetraciclina, paracetamol, sulfat de Fe, fosfor, medicamentele citotoxice (6-mercaptopurin) (37).

Alte medicamente acţionează *citotoxic, printr-un mecanism indirect,* tulburînd circuitul metabolic specific şi producînd modificări structurale (36).

Alte medicamente determină leziuni toxice, printr-un *mecanism de sensibilizare,* cunoscută anterior sau nu (idiosincrazie). Mecanismul de sensibilizare (alergie) se caracterizează printr-o perioadă de pregătire a sensibilizării (1—4 săptămîni), clinic prin apariţia de febră, erupţii şi eozinofilie, iar histologic prin infiltraţie inflamatoare granulomatoasă şi eozinofilie în ficat. Toate aceste fenomene dispar curînd după încetarea administrării medicamentului şi reapar la cea mai mică doză de medicament administrat.

Un alt mecanism de producere a leziunilor hepatice este cel de *colestază,* prin care medicamentul respectiv realizează un icter colestatic, cu toate caracterele acestuia: icter intens, însoţit de prurit, TGP şi TGO cu valori uşor crescute, în timp ce fosfataza alcalină este net crescută.

*Prognosticul* icterelor medicamentoase este mai bun pentru cele colestatice şi rezervat pentru icterele citotoxice.

*Tabelul XX*

**Medicamente care determină leziuni hepatice**
[după *Opolon* şi colab. (38) şi diverşi autori]

| | Medicament | Mod de acţiune | Observaţii |
|---|---|---|---|
| 1. | *Compuşi arsenicali*<br>Arsenobenzol<br>Mapharsen<br>Carbarsona | Colestază intrahepatică prin hipersensibilizare | Rar folosite astăzi |
| 2. | *Fenotiazine*<br>Clorpromazina<br>Promazina<br>Tioridazina | Colestază intrahepatică, prin hipersensibilizare, uşoară creştere a TGP | Incidenţa 1 — 20%<br>Icterul dispare după încetarea administrării medicamentului<br>Administrarea cronică duce la hepatită cronică |
| 3. | *Inhibitori MAO*<br>Iproniazid | Leziuni hepatocelulare de tipul hepatitei virale (hipersensibilizare) | Icter pînă la 14% din cazuri<br>Evoluţie favorabilă |
| 4. | *Hormoni anabolizanţi*<br>Metiltestosteron<br>Noretandrolon<br>(Nilevar)<br>Metandrostenolon<br>(Dianabol)<br>Nortestosteron etc. | Colestază intrahepatică (icter obstructiv) | Numai cei cu radical substituit pe carbon 17<br>Alţi derivaţi (nesubstituiţi în C 17) ca propionatul de testosteron nu provoacă icter<br>Evoluţie benignă (dacă sînt suprimate) |
| 5. | *Hormoni anticoncepţionali*<br>(progestativi)<br>Normetandrolon<br>Noretindron<br>Noretinodrel | Colestază intrahepatică (efect indirect) | Icterul este rar, dar afectarea hepatică este mai frecventă |
| 6. | *Antitiroidiene*<br>Tiouracil<br>Propiltiouracil<br>Metiltiouracil<br>Aminotiazol | Colestază intrahepatică | |
| 7. | *Sulfamide antidiabetice*<br>Clorpropamida<br>Tolbutamida<br>Carbutamida | Colestază<br>Necroză ? | |
| 8. | *Sulfamide*<br>Sulfanilamida<br>Sulfadiazina | Efect citotoxic prin sensibilizare | |
| 9. | *Sulfone* | Citotoxic | |

(continuare tabelul XX)

| | Medicament | Mod de acţiune | Observaţii |
|---|---|---|---|
| 10. | *Antibiotice şi chimioterapice* | | |
| | Triacetiloleandomicina | Colestază | |
| | Novobiocina | Necroză+colestază | |
| | Eritromicina | Necroză+colestază | Evoluţie prelungită |
| | Tetraciclina | Acţiune toxică (necroză) | Numai în doze mari, i.v. |
| | Amfotericina B | Acţiune citotoxică | Evoluţie severă |
| | Rifampicina | Efect citotoxic prin sensibilizare | |
| | Izoniazida | Toxic; necroză hepatică (acumulare de metaboliţi toxici) | Incidenţă 1% |
| | PAS | Reacţii de sensibilizare | Rar folosit astăzi |
| | Etionamida | Idem | |
| | Pirazinamida | Idem | |
| | Nitrofurantoina | Colestatic | |
| 11. | *Antimetaboliţi* | | |
| | 6-Mercaptopurina | Colestază | |
| | Colchicina | Colestază | |
| 12. | *Variate* | | |
| | Fenilbutazona | Colestatic sau mixt | Incidenţă 1% |
| | Fenindiona | | |
| | Hidantoina | | |
| | Difenilhidantoina | | |
| | Alfametildopa | Efect citostatic (necroză) prin sensibilizare | Incidenţă 1% |
| | Halotan | Necroză hepatică masivă prin hipersensibilizare | Incidenţă 1/2 500 pacienţi expuşi<br>Evoluţie gravă, cazuri letale prin comă hepatică |
| | Oxifenisatina (*Fenisan*) | Leziuni toxice prin sensibilizare | Uzul cronic al acestui laxativ conduce la tabloul de hepatită cronică |
| | Chinidina | Hepatită granulomatoasă | |
| | Metotrexat | Acţiune hepatotoxică indirectă | Hepatită cronică |

## ICTERE MECANICE (SUBHEPATICE)

Toate icterele prin obstrucţie completă sau incompletă a căilor biliare intră în discuţie.

*Icterul prin litiază* determină obstrucţie completă numai în 10% din cazuri.

*Icterul prin neoplasm.* Aprox. 1/3 din cazurile de icter neoplazic sînt prin neoplasm de cap de pancreas, iar în rest obstrucţia este determinată de neoplasmul veziculei, al căilor biliare sau al ampulei Vater (obstrucţia este uneori incompletă). Neoplasmul metastatic al ficatului este prezent în 1/3 din cazurile de icter neoplazic. Neoplasmul primar hepatic poate pune probleme mai dificile, dacă se dezvoltă în cadrul unei hepatite agresive tip B sau ca o ciroză malignizată. Uneori, acest neoplasm ia aspectul unei hepatite icterice, cu valori crescute peste 500 u.K. ale TGP şi evoluţie rapidă, încadrîndu-se în „formele explozive ale cancerizării cirozelor hepatice".

descrise de *Varay* și colab. (39), așa cum am văzut și noi unele cazuri.

*Alte ictere mecanice :* icterul prin bride postoperatorii sau prin ligaturi accidentale ale coledocului, icterul prin coledocită scleroatrofică, icterul prin ascarizi pe căile biliare, icterul prin tromboza venei suprahepatice (sindrom Budd-Chiari), icter prin ganglioni măriți în hilul hepatic (tuberculoză, Hodgkin), icterul prin anomalii ale căilor biliare, la nou-născuți (stenoză, agenezie, atrezie, dilatație chistică).

## ICTERE „PREHEPATICE" (PRIN HEMOLIZĂ SAU PRIN ALTE CAUZE DE HIPERBILIRUBINEMIE)

### ICTERE HEMOLITICE

Din acest vast grup, pot fi discutate în diagnosticul diferențial următoarele ictere hemolitice (40, 41) :

A. *Ictere hemolitice congenitale, prin tulburări în metabolismul bilirubinei:*

— *Icterul intermitent* sau *colemia simplă familială,* descrisă în 1900 de *Gilbert* (42) este un icter benign, cu apariție intermitentă, cu caracter ereditar (dominant incomplet), care se diferențiază ușor de hepatita virală, prin istoric, clinică și teste de laborator.

— *Icterul prin hiperbilirubinemie hemolitică, familială* (tip Crigler-Najjar), cu caracter autosomal-recesiv, este determinat de defect în activitatea glucuroniltransferazei.

— *Icterul prin hiperbilirubinemie* tip „shunt", cu caracter autosomal-recesiv, este determinat de o tulburare în formarea extrahepatică a bilirubinei.

— *Sindromul Dubin-Johnson,* cu caracter ereditar dominant, este caracterizat prin tulburări de secreție ale celulei hepatice (icterul cu ficat negru).

— *Sindromul Rotor* este un icter familial, cronic, nehemolitic.

— *Sindromul Burke* este o hepatoză lipocromă.

— *Icterul recurent prin colestază intrahepatică* are un caracter benign (*Summerskill-Walshe-Tygstrup-Sherlock*).

B. *Ictere hemolitice prin enzimopatii eritrocitare:*

— *Deficitul în glucozo-6-fosfat-dehidrogenază* provoacă anemii hemolitice în anumite condiții (vezi cap. *9* și *20*).

— *Deficiența în difosfogliceromutază.*

— *Deficiența în glutationreductază și altele.*

C. *Ictere hemolitice prin factori variați:* infecțioși (virali, bacterieni), toxici (toxine vegetale), chimici (plumb, benzol, criogenină), imunologici (crioglobuline, anticorpi posttransfuzionali etc.).

D. *Ictere diverse:* icterul fiziologic al nou-născutului, icterul prin lapte de femeie etc.

## DEFECTE METABOLICE CU CARACTER EREDITAR ÎNSOȚITE DE HEPATOMEGALIE (TEZAURISMOZE) SAU DE NECROZĂ HEPATOCELULARĂ

O serie de „erori înnăscute" ale metabolismului se pot prezenta clinic ca boli primare ale ficatului. Acestea se exteriorizează clinic din prima copilărie și din această cauză au fost menționate și în cap. *19*, în cadrul diagnosticului diferențial al hepatitei virale la această vîrstă.

Redăm, după *Faber* și *Finkelstein* (43), lista acestor boli prin defecte metabolice și enzimatice, care afectează ficatul, prezentîndu-se cu hepatomegalie (și splenomegalie) sau cu tablou de necroză hepatocelulară.

*A.* Prima grupă cuprinde boli, în care manifestarea clinică este de *tezaurismoză* (înmagazinare hepatică și splenică de metaboliți) cu hepatomegalie și (eventual) cu sple-

nomegalie. Din cauza deficitului enzimatic, în aceste boli, se acumulează metaboliţi în hepatocite şi în sistemul reticuloendotelial, fără necroză hepatocelulară şi cu păstrarea arhitecturii hepatice. Ulterior, se poate dezvolta hipertensiunea portală.

Bolile cu acest defect şi mecanism patogenic sînt următoarele :

— *Boala înmagazinării de glicogen* este determinată de unele deficite enzimatice : glucozo-6-fosfataza (tipul I), amilo-1-6-glucozidaza (tip II) şi fosforilaza-b-kinaza (tipul III).

— *Boala Tangier* (deficit de alfa-lipoproteine) apare în copilărie şi la adulţi.

— *Hiperlipoproteinemii* (tip I şi tip V) prezintă un deficit în lipaza lipoproteinelor.

— *Gangliozidoza* (GM-1) prezintă un deficit de betagalactozidază.

— *Boala Gaucher* (tip I, la adult ; tip II, la copilul mic ; tip III, la juvenil) prezintă deficit de glucocerebrozidază. Afectează şi splina şi oasele, iar la copil determină şi leziuni severe ale sistemului nervos central.

— *Boala Niemann-Pick* (tip A, B, C, D) prezintă deficit de sfingomielinază. Dintre acestea, tipul B se poate prezenta ca o hepatită.

— *Boala Wilson* prezintă deficit de acid lipază. Prezintă vărsături severe şi diaree prin calcifierea suprarenalelor.

— *Mucopolizaharidoze* (cel puţin 6 tipuri).

*B.* A doua grupă de boli prin deficit enzimatic, se însoţeşte de *necroză hepatocelulară*, tabloul clinic putînd simula o hepatită virală acută, o hepatită cronică sau o ciroză latentă. Acestea sînt :

— *Tipul IV al bolii de înmagazinare de glicogen.*

— *Galactozemia* (prin deficit de galactoză - 1 - fosfaturidiltransferază).

— *Intoleranţa ereditară la fructoză* (prin deficit de fructoză-1-fosfat-aldolază).

— *Tirozinemia ereditară.*

— *Boala Wilson.*

— *Hemocromatoza.*

— *Deficienţa în alfa-1-antitripsină* (vezi cap. 9, „Rolul factorilor genetici în hepatita virală").

— *Fibroza cistică.*

Terapeutic, este important de notat că dintre aceste boli prin defecte metabolice, *5 boli pot fi tratate şi controlate :*

a) *prin dietă cu rol terapeutic:* galactozemia, intoleranţa la fructoză şi tirozinemia ;

b) *prin chimioterapie :* boala Wilson şi hemocromatoza.

## PROBLEME SPECIALE DE DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

*Hepatită virală acută peste o hepatită cronică.* Apariţia unei hepatite virale acute (de tip A sau de tip B), la un bolnav suferind de o veche hepatită cronică sau de ciroză este teoretic şi practic posibilă. Diagnosticul pune însă probleme deosebit de dificile, deoarece medicul trebuie să rezolve următoarele probleme :

— Este o hepatită virală acută determinată de o infecţie cu virus hepatitic ?

— Este o exacerbare a hepatitei cronice, de care suferea bolnavul (hepatită cronică reactivată, puseu de citoliză) ?

— Episodul acut este determinat de o infecţie bacteriană a căilor biliare (angiocolită, colecistită), ca „hepatită satelită" ?

— Episodul este o hepatopatie medicamentoasă (forma hepatitică sau colestatică) ?

— S-a dezvoltat un neoplasm pe ciroza preexistentă (ciroză maligni-

zată), uneori cu aspect acut („forma explozivă") (39) ?

Diferențierea nu este ușor de făcut, așa cum am arătat într-o lucrare mai veche (44). După experiența noastră, care coincide și cu părerea altor autori (45, 46, 47), un diagnostic de maximă probabilitate se obține dacă se recunosc 2 sau 3 din următoarele criterii de diagnostic :

a) Criterii *epidemiologice :* apariția unui tablou de hepatită acută icterigenă la un vechi hepatitic, cu hepatită cronică sau cu ciroză, la 2—6 luni după o transfuzie de sînge sau de plasmă (sau evidența unei alte surse cunoscute de infecție parenterală sau orală) pledează pentru apariția unei hepatite virale.

b) Criterii *biochimice :* valori înalte ale TGP și TGO în ser (între 1 000—3 000 U.K.), cu valorile TGP mai înalte, cu inversarea raportului TGO/TGP (sub 1 după *De Rittis)* pledează pentru hepatita virală acută ; valori moderat crescute (100—300 U.K.), cu valorile TGO de obicei mai mari față de TGP, pledează pentru o hepatită cronică ; valori normale sau ușor crescute pentru ambele transaminaze, dar mai ales pentru TGO, pledează pentru ciroza hepatică.

c) Criterii *histopatologice* (cele mai sigure) : datele microscopice sînt tipice pentru hepatita virală acută, cu condiția de a fi cercetate în stadiul inițial al bolii, în timp ce ele devin discutabile, dacă sînt cercetate în stadiul de regresie al acesteia.

d) Criterii ajutătoare de *laborator clinic :* VSH normală sau cu valori mai mici, ca și prezența virocitelor în leucogramă pledează pentru o hepatită virală acută ; creșterea IgM la titruri înalte pledează pentru o hepatită virală de tip A, chiar dacă aceasta a survenit peste o veche hepatită cronică de tip B (cu antigen $HB_s$), deoarece în hepatita cronică și în ciroză este crescută IgG.

*Diferențierea dintre hepatita virală a c u t ă și hepatita c r o n i c ă.* O problemă — frecventă în practică — constă în diferențierea între o hepatită cronică reactivată și o hepatită virală acută. Numai un examen clinic minuțios, teste biochimice repetate, teste imunologice și puncția-biopsie hepatică pot clarifica și evita eroarea de a se lua drept hepatită virală acută, exacerbarea evolutivă a unei hepatite cronice agresive (eventualitate nu rară în practică).

*Diagnosticul diferențial în h e p a t i t a v i r a l ă c o l e s t a t i c ă.* Acest diagnostic rămîne unul din cele mai dificile ale hepatologiei, necesitînd tot ansamblul de explorări : clinice, de laborator și paraclinice. Cu tot acest efort, unele cazuri (2—10 %) se elucidează numai prin laparotomie exploratoare sau la necropsie. Diferențierea formei colestatice a hepatitei virale trebuie făcută în primul rînd cu colestaza extrahepatică și apoi și cu variate cauze ale colestazei intrahepatice.

a) Pentru diferențierea de *colestaza extrahepatică* (de variate cauze), pe lîngă datele furnizate de istoric, examenul clinic, datele biochimice, imunograma și explorările paraclinice, se recurge, deseori cu succes, la *testul administrării de corticosteroizi timp de 5 zile* (48). Se administrează cîte 60 mg de prednison zilnic, divizat în 4 doze, timp de 5 zile. În caz de hepatită virală colestatică, bilirubinemia scade cu peste 60 %, în timp ce în caz de colestază extrahepatică (icter mecanic) scade numai cu 5—20 % (bilirubinemia controlată înainte și după aplicarea testului).

b) Pentru diferențierea de *colestaza intrahepatică*, se vor avea în

vedere toate tipurile respective (49):

— colestaze pure prin: sarcină, ictere medicamentoase (vezi tabelul XX), ictere cu caracter familial, icterul din insuficiența cardiacă, icterul din unele infecții (leptospiroza);

— colestaze însoțind un alt sindrom ca: ficatul gras alcoolic, steatoza hepatică alcoolică, colestaze paraneoplazice;

— colestaza din ciroza biliară primară.

*Diagnosticul diferențial al hepatitei virale acute la gravide.* Această problemă este discutată pe larg în cap. *18* („Hepatita virală și sarcina"). Amintim aici numai lista situațiilor, care trebuie avute în vedere și care sînt prezentate în capitolul amintit:

— starea ficatului în sarcina normală;

— ictere care țin de sarcină: icterul colestatic gravidic (icter recidivant de sarcină), steatoză hepatică acută gravidică (sindromul Sheehan) și icterul în disgravidii;

— ictere de sarcină prin factori externi: hepatita virală (aprox. 40 % din cazurile de icter gravidic), icterul grav prin tetraciclină, ictere produse prin alte infecții.

*Diagnosticul diferențial al hepatitei virale în perioada postnatală.* La această vîrstă sînt numeroase particularități de diagnostic diferențial, care sînt prezentate în cap. *19*.

## BIBLIOGRAFIE


1. **Voiculescu M.** — Dificultăți și erori în diagnosticul icterelor, Consf. „Icterele în practica medicală", Slatina, 11.XI.1972.
2. **Martin B. W.** și colab. — Clinical versus actuarial prediction in differential diagnosis of jaundice, Amer. J. med. Sci., 1960, 240, 571.
3. **Goldberg D.** — Diagnosis of infectious hepatitis in general practice, Lancet, 1971, I, 641.
4. **Knill-Jones R.** și colab. — Use of sequential Bayesian model in diagnosis of jaundice by computer, Brit. med. J., 1973, I, 530.
5. **Stern R. B.** și colab. — Use of Computer-assisted model in diagnosis of drug hypersensitivity jaundice, Brit. med. J., 1973, I, 767.
6. **Voiculescu M.** — Capcane și erori în diagnosticul hepatitei virale, Viața med., 1976, 3, 65.
7. **Ștefan N.** — Modificări clinice și biologice ale funcției hepatice în mononucleoza infecțioasă, Lucrare de diplomă, I.M.F., București, 1974.
8. **Veyssier P.** și colab. — Les hépatites au cours des infections à cytomégalovirus, Méd. et Hyg. (Genève), 1974, 1 089, 241.
9. * * * — Herpes hepatitis in adults, Brit. med. J., 1973, I, 248.
10. * * * — Hepatitis and herpes virus Brit. med. J., 1974, 3, 484.
11. **Escourron J.** și colab. — Les granulomatoses hépatiques (28 observations), Rev. méd. Toulouse, 1973, 4.
12. **Hunt J.** și colab. — Granulomatos hepatitis: a complication of BCG immunotherapy, Lancet, 1973, II, 820.
13. **Feher J.** și colab. — Eearly syphilitic hepatitis, Lancet, 1975, II, 896.
14. **Adams J.** și colab. — Acute cholecystitis and serum transaminase activity, Arch. Surg., 1970, 101, 366.
15. **Chalnot P.** și colab. — Les angiocholites ictérourémigènes, Rev. int. Hépat., 1965, 6, 1 065.
16. **Luca P., Popovici S.** — Hepato-angiocolita cu bacil Friedländer, Med. interna (Buc.), 1957, 11, 1 723.
17. **Hamelmann H., Grabiger A.** — Der Leberechinokokkus, Münch. med. Wschr., 1968, 8, 441.
18. **Lupașcu Gh., Panaitescu D.** — Importanța hidatidozei ca helmintozoonoză majoră în R.P.R., Microbiologia (Buc.), 1965, 3, 145.
19. **Gavrilă I., Pîrvu C.** — Hidatidoza hepatică cu simptomatologie de hepatită epidemică, Microbiologia (Buc.), 1965, 3, 224.
20. **Vâță Alla** și colab. — Dificultăți de diagnostic diferențial între hidatidoza hepatică și hepatita epidemică, Microbiologia (Buc.), 1965, 3, 224.
21. **Făgărășanu I., Burlui A., Albu E.** — Tratamentul chirurgical al chistului hidatic, Microbiologia (Buc.), 1965, 3, 203.
22. **Mosora N.** — Fascioloză hepatică, Microbiologia (Buc.), 1971, 1, 61.

23. **Hardman E.** și colab. — Fascioliasis — a large outbreak, Brit. med. J., 1970, II, 502.
24. **Hațieganu I., Danicico I.** — Un simptom nou : „semnul hepatobiliar" în distomatoza hepatică la om, Clujul med., 1929, 5, 194.
25. **Manu P.** și colab. — Un caz de fasciolоză hepatică (în faza de ciroză hepatică), Med. interna (Buc.), 1957, 5, 774.
26. **Munteanu P.** și colab. — Trei cazuri de distomatoză hepatică, Med. internă (Buc.), 1958, 12, 1 897.
27. **Nițulescu V., Pambuccian Gr.** — Considerații anatomoclinice asupra distomatozei hepatice umane, Stud. Cercet. Inframicrobiol., 1958, 1, 381.
28. **Lieber C. S.** și colab. — Sequential production of fatty liver hepatitis and cirrhosis in subhuman primates fed ethanol, Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.), 1975, 72, 437.
29. **Leevy C.** și colab. — Liver disease of the alcoholic, Med. Clin. N. Amer., 1975, 59, 909.
30. **Michel T., Reynolds T.** — Evolution de l'hépatite alcoholique aigue. Nouv. Presse méd., 1975, 1 465.
31. **Helmann R.** și colab. — Alcoholic hepatitis, Ann. intern. Med., 1971, 74, 311.
32. **Zieve L.** — Jandice, hiperlipemia and haemolytic anemia heterefore unrecognised syndrome assoc. with alcoholic fatty liver and cirrhosis, Ann. intern. Med., 1958, 48, 470.
33. **Lupașcu C., Voiciloiu Teodora** — Saturnismul cronic neprofesional, Viața med., 1970, 3, 135.
34. **Ionescu M.** și colab. — Saturnismul alcoolic subacut, Viața med., 1970, 3, 131.
35. **Voiculescu M.** — Intoxicația neprofesională cu plumb, Viața med., 1973, 3, 97.
36. **Zimmerman H.** — Liver disease caused by medicinal agents, Med. Clin. N. Amer., 1975, 4, 897.
37. **Sherlock Sheila** — Reactions du foie aux médicaments, Méd. et Hyg. (Genève), 1970, 930, 1 359.
38. **Opolon P., Caroli J.** — Les hépatites cholostatiques médicamenteuses, Rev. int. Hépat., 1964, 2, 93.
39. **Varay A.** și colab. — Les formes explosives de la cancerisation des cirrhoses du foie, Rev. int. Hépat., 1964, 4, 289.
40. **Markoff H.** — Diagnostische Massnahmen bei hereditären Hyperbilirubinemia, Dtsch. med. Wschr., 1966, 38, 1 689.
41. **Schreier K.** — Virus hepatitiden in der Postnatalperiode und ihre Differentialdiagnose, Dtsch. med. Wschr., 1967, 5, 219.
42. **Gilbert A.** și colab. — De l'ictère familial : contribution à l'étude de la diathèse biliare, Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1900, 17, 948.
43. **Faber J., Finkelstein J.** — Inherited metabolic defects involving the liver, Med. Clin. N. Amer., 1975, 59, 919.
44. **Voiculescu M.** și colab. — Posibilități de diagnostic al hepatitei virale la persoanele cu hepatită cronică sau ciroză. Lucrare de plan, I.M.F., București, 1967.
45. **Caroli J.** și colab. — Hépatite virale et cirrhose du foie, Sem. Hôp. Paris, 1957, 26, 4, 1 662.
46. **Greenberger N.** și colab. — Fulminant hepatitis in a patient with chronic liver disease, Arch. intern. Med., 1965, 4, 482.
47. **Eschar J.** și colab. — Probable post-transfusion hepatitis during the course of cirrhosis, Arch. intern. Med., 1967, 120, 193.
48. **Wruble L.** și colab. — Jaundice value of five days steroid tests in differential diagnosis, J. Amer. med. Ass., 1966, 195, 183.
49. **Lindner H.** — Zur Differentialediagnose des Cholestase-Syndroms, Dtsch. med. Wschr., 1970, 29, 1 526.

# 25

# TRATAMENTUL HEPATITEI VIRALE

## ASPECTE GENERALE ȘI OBIECTIVELE TRATAMENTULUI

În lipsa unei medicații etiotrope, tratamentul hepatitei virale se bazează pe un ansamblu de măsuri nespecifice, cu rol patogenic, de susținere și simptomatice. În acest mod, cu măsuri din cele mai simple, se obține *vindecarea fără defect a majorității cazurilor de hepatită virală* (80—95%), alcătuite din formele comune ale bolii.

Ar constitui însă o mare eroare de a extinde această judecată asupra întregului profil clinic al hepatitei virale, cu toate formele clinice acesteia, deoarece nu dispunem încă de posibilități terapeutice, pentru a controla cele două manifestări evolutive majore ale hepatitei virale :

— *hepatita cu insuficiență hepatică fulminantă ;*

— *hepatita cu evoluție spre cronicizare,* a cărei frecvență, de aprox. 10% din cazurile de hepatită virală, contribuie la creșterea impactului social actual al bolilor hepatice (1).

De asemenea, nu dispunem de mijloace suficient de sensibile, precoce și sigure, pentru a fi avizați din timp asupra acestor manifestări evolutive. Din această cauză, orice caz de hepatită virală trebuie considerat — în perioada de instalare a bolii — ca *potențial sever* și controlat cu cea mai mare atenție pînă ne dăm seama de forma clinică în care se încadrează. În același spirit prudent, *Sheila Sherlock* consiliază : „la început evoluția (hepatitei virale) este impredictibilă și este înțelept de a trata toate cazurile ca potențial letale" (2). Este cunoscut, de asemenea, și acel adagio al vechilor clinicieni : „un icter se știe cum începe, dar nu și cum se termină".

Pe de altă parte, tratamentul hepatitei virale trebuie efectuat uneori în condiții dificile, pe organisme cu tare nutriționale, hepatice sau digestive, ceea ce complică și mai mult urmărirea și controlul evoluției bolii.

Sindromul icteric nu constituie un indicator satisfăcător pentru aprecierea gravității evoluției unui caz de hepatită și, din această cauză, toate hepatitele *aparent ușoare* subicterice sau anicterice, vor fi tratate cu tot atîta atenție. Observațiile noastre au arătat, încă din 1960 (3), că *hepatitele virale cu icter discret, considerate ca „ușoare", au un potențial crescut de a genera forme cronice.* Aceeași observație a fost făcută recent de *Redeker* (4), după care cronicizarea în cazul hepatitei virale B

este mai frecventă în formele inițial anicterice, decît în cele cu icter net inițial.

Eficiența tratamentului depinde și de precocitatea începerii acestuia, precum și de durata aplicării și — în special — de supravegherea printr-o îndelungată perioadă de control (vezi cap. *26*), cerută de vindecarea integrală a bolii, inclusiv cea histologică, care chiar în forma comună necesită cîteva luni.

În funcție de posibilitățile terapeutice actuale și mai ales de perspectivă, *obiectivele tratamentului hepatitei virale acute* pot fi astfel sintetizate (5):

(1) *Scurtarea evoluției bolii.*

(2) *Împiedicarea evoluției spre insuficiența hepatică fulminantă prin necroză hepatică supraacută.*

(3) *Prevenirea complicațiilor imediate.*

(4) *Prevenirea trecerii bolii acute în stare cronică.*

(5) *Reîncadrarea integrală în activitate sau* — dacă nu este posibil — *într-o muncă corespunzătoare față de capacitatea funcțională restantă a ficatului.*

În situația actuală a terapiei hepatitei virale acute, aceste obiective rămîn, în mare parte, încă deziderate. Astfel, cu privire la primul obiectiv, nu dispunem de nici un medicament, prin care să scurtăm evoluția normală a hepatitei virale acute comune, nefiind încă posibil „să ardem etapele“, peste limita cerută de regenerarea naturală a bolii. Putem însă interveni activ și putem influența favorabil evoluția bolii, în unele forme anormal prelungite, cum sînt cele colestatice, sau în formele determinate de anumiți factori nocivi (suprainfecții bacteriene, factori neurogeni). Se poate, de asemenea, favoriza regresia bolii și vindecarea, prin toate măsurile care vizează protecția celulei hepatice și capacitatea de regenerare a ficatului: repausul, dieta, aportul de vitamine și de anumite substanțe cu reputație de „hepatotrope“.

În ceea ce privește împiedicarea evoluției spre necroză supraacută, cu comă hepatică, posibilitățile noastre actuale sînt mult mai reduse. Experiența noastră ne-a convins însă că, într-un mare număr de cazuri, în care procesul de necroză hepatică acută se instalează treptat *(și nu fulminant)*, cum sînt formele severe de hepatită virală, care pot ajunge în stadiul de comă, putem preveni evoluția spre insuficiența hepatică supraacută, printr-o *terapie intensivă și precoce* (corticoterapia intravenoasă masivă și alte măsuri).

Această experiență ne-a permis să afirmăm că, în condiții de spitalizare precoce a hepatitei virale acute, *se poate concepe o profilaxie a comei hepatice*, cel puțin a unora din aceste cazuri (6).

Obiectivul de a preveni complicațiile intercurente este, de obicei, realizabil.

Rămîne încă nerezolvată prevenirea evoluției bolii acute în stare de hepatită cronică în 10% din cazuri (mai ales hepatita virală de tip B), dintre care hepatita cronică persistentă în 6—7% din cazuri, iar restul (3—4%) hepatită cronică agresivă și ciroză hepatică. Așa cum s-a arătat în capitolele anterioare, această evoluție este decisă de *anormalități ale imunității celulare și umorale, prezente la unele persoane, condiționate genetic*, și asupra cărora terapeutica actuală nu poate interveni. Astfel, cronicizarea poate să apară la persoane cu cel mai bun tratament inițial, în condiții de spitalizare și control atent și cu ficat anterior perfect normal.

Desigur, există și factori favorizanți ai procesului de cronicizare, care pot crește acest risc și asupra cărora putem interveni favorabil, prin dispensarizare prelungită, cu

respectarea dietei și a repausului (concedii adecvate) (6, 7).

Multe rămîn încă de făcut în privința terapiei și a controlului evoluției hepatitei virale acute, pentru a ieși din situația actuală, caracterizată de un cunoscut hepatolog în modul următor : „ignoranța noastră actuală contrastează cu impactul social al bolilor hepatice“ (8).

## PROBLEME ORGANIZATORICE

Toți autorii sînt de acord pentru *tratamentul hepatitei virale acute în condiții de spitalizare*, din următoarele motive :

— în primul rînd, necesitatea riguroasă a unei observații permanente, zilnic și de mai multe ori pe zi, mai ales în primele 15—20 de zile de boală, cînd se poate declanșa tabloul dramatic de insuficiență hepatică fulminantă ;

— numai în spital se pot lua — în timp util — măsurile de terapeutică intensivă, în cazul unei agravări subite a bolii ;

— numai în spital se poate preciza, prin observație clinică zilnică și explorări de laborator, care este forma clinică în care se încadrează bolnavul, pentru a se stabili măsurile de conduită în perspectivă ;

— numai în spital, bolnavul va deprinde disciplina necesară vindecării sale, ca reguli de viață, repaus și dietă, și își va completa educația sa sanitară, în acest domeniu ;

— în sfîrșit, spitalul este acela care asigură cel mai bine — în cadrul unui pavilion separat — *izolarea bolnavului*, în condițiile necesitate de o boală cu transmitere digestivă, de contact și parenterală, în camere cu instalație sanitară separată, cu rufărie și veselă separată și supuse dezinfecției continue. Tot instrumentarul necesar manoperelor de diagnostic și de tratament al acestor bolnavi trebuie să fie, de asemenea, strict separat și sterilizat prin autoclavare sau prin alte mijloace adecvate (în funcție de instrumente), pentru prevenirea hepatitei iatrogene.

*Este necesar să se facă o izolare separată a hepatitei virale de tip A de hepatita de tip B*, ținînd seama de riscul transmiterii intraspitalicești și de faptul că cele două tipuri de hepatită nu dau o imunitate încrucișată. Izolarea este necesară maximum 3 săptămîni de la debutul bolii, pentru hepatita virală A. Pentru hepatita virală B, măsurile de izolare pe plan parenteral se mențin cu strictețe atît timp cît bolnavul prezintă în sînge antigenul $HB_s$, dar prudență se recomandă și în continuare.

Personalul secției de hepatită virală trebuie să fie instruit *obligatoriu* asupra măsurilor de prevenire a infecției cu virus hepatitic în timpul serviciului (vezi cap. *30*, „Hepatita virală ca boală profesională“). În caz de necesitate, se va recurge la administrări de *gammaglobuline standard* sau de *imunoglobuline specifice anti-*$HB_s$ în mod periodic, sau în caz de inoculări accidentale.

Scepticismul unor autori, cu privire la valoarea preventivă a izolării în hepatita virală („se închide ușa după ce bolnavul a trecut de prima jumătate a perioadei de contagiozitate“) nu este justificat. *Nu se poate admite o atitudine pasivă față de riscul, în continuare, al contagiozității bolii, pe cale digestivă și parenterală*, din cauza cărora se pot declanșa cazuri familiale sau focare epidemice în colectivitate.

## REPAUSUL

*Necesitatea și utilitatea repausului nu poate fi pusă la îndoială*, fiind resimțită și de bolnav, care (cu unele excepții) solicită el însuși șederea în

pat, în perioada acută a bolii, cînd starea de astenie este marcată.

Utilitatea repausului la pat se bazează pe argumente fiziologice și pe o lungă experiență clinică.

În primul rînd, în perioada activă a bolii, este necesar să se scadă la minimum procesele energetice ale organismului și să se restrîngă metabolismul ficatului bolnav, numai pentru necesitățile de bază ale metabolismului endocrin.

În poziția *clinostatică*, fluxul sanguin hepatic crește cu 40—50%, față de poziția *ortostatică*, ceea ce constituie o circumstanță favorabilă vindecării.

Experiența clinică a arătat numeroase exemple de agravare, de recrudescențe sau de recăderi ale hepatitei virale, în caz de activitate fizică susținută sau de reluare precoce a activității : *hepatomegalie* și *hepatalgia „de efort“*. Printre factorii favorizanți ai formelor prelungite și ai cronicizării bolii, se înscriu și eforturile fizice și reluarea precoce a activității în convalescență. După unii autori, acest risc crește notabil (6, 7).

Pentru aceste motive, *repausul la pat* trebuie considerat indispensabil în perioada activă a bolii (în general, pînă la scăderea icterului) și în orice perioadă de recrudescență ori de revenire a procesului hepatitic. *Repausul trebuie să fie complet și integral la pat*, deplasările fiind permise numai pentru toaletă.

Cercetările lui *Chalmers* și colab., între 1953 și 1963 (9, 10) au părut că ridică unele îndoieli cu privire la utilitatea repausului. Aceste cercetări au fost făcute însă numai pe militari tineri, cantonați într-o regiune din Extremul Orient, bolnavi de hepatită virală acută ; a rezultat că lotul care nu a păstrat un repaus strict la pat s-a vindecat în același timp, și tot atît de bine, ca și cei care au păstrat un repaus strict. Urmăriți după 10 ani, pentru controlul eventualelor urmări îndepărtate, foștii bolnavi, din ambele loturi, s-au comportat la fel (10). Concluziile acestui studiu au fost că, pentru bolnavii de hepatită virală acută, repausul la pat este necesar numai atît timp cît bolnavii „se simt rău“ (obosesc) și persistă simptomele acute. Aceste concluzii, obținute pe un lot selectat de tineri, aflați deja în repaus, și cu o formă ușoară de hepatită virală (probabil de tip A) nu pot fi însă transferate și asupra celorlalți bolnavi de hepatită virală, civili de diferite vîrste și cu variate probleme de sănătate.

După experiența noastră, ca și după a altor autori, repausul la pat rămîne un mijloc esențial în terapia hepatitei virale, indispensabil în perioada de instalare a hepatitei și util în toată perioada de evoluție a bolii. Această conduită este valabilă în orice caz de hepatită, deoarece este imposibil de prezis, la începutul bolii, care va fi evoluția ulterioară. Sîntem însă de acord că în formele comune și ușoare, repausul poate fi mai scurt, îndeosebi la copii și la tineri.

Durata repausului se stabilește, în funcție de forma clinică și de stadiul acesteia, pe baza examenului clinic și a testelor de laborator, nefiind permisă abandonarea repausului cît timp ficatul este încă mărit, bilirubinemia este peste 1,5 mg%, testele de citoliză sînt pozitive, iar urobilinogenul este crescut în urină.

În perioada de regresie a bolii, se vor admite mici deplasări în cameră, *și fără să se încerce senzația de oboseală*.

În perioada de convalescență, repausul la pat va fi îmbinat cu mici plimbări în exterior, neobositoare, a căror durată va fi crescută gradat și cu prudență („regim sanatorial“).

Perioada de convalescență trebuie să fie dublul perioadei acute.

*Fluctuații și erori.* Dieta bolnavilor de hepatită virală a suferit numeroase fluctuații în trecut, fiind dominată de dogme, prejudecăți și interpretări greșite ale datelor de fiziologie și nutriție. Astfel, de la dietele de altă dată, extrem de restrictive — „de mizerie" — fără proteine și bazate pe fructe, zarzavaturi și legume proaspete *(Roh-kost)*, s-a trecut apoi la regimuri hiperglucidice și chiar hiperprotidice.

În mod justificat, *Patek* și *Post* au demonstrat, în 1941, necesitatea proteinelor în dieta hepaticilor, administrînd ciroticilor o dietă care rupea cu trecutul și cuprindea și 140 g proteine pe zi, dar exagerările ulterioare, prin regimuri hiperprotidice, s-au dovedit greu tolerate și chiar nocive.

Tot astfel, regimul hiperglucidic, prin prescrierea exagerată de glucide (borcane întregi de miere, de dulceață etc.) a constituit o altă eroare, atît prin aspectul unilateral al aportului nutritiv, cît și prin repercusiunile posibile ale acestui regim asupra funcției pancreasului, a cărui afectare în cursul hepatitei virale este cunoscută, ceea ce a făcut pe unii autori să-și exprime teama asupra „efectului diabetogen" al unui astfel de regim în hepatita virală (11).

O altă erezie, în dieta hepaticilor — cea mai îndărătnică — constă în suprimarea totală și prelungită a lipidelor din alimentația bolnavilor de hepatită virală. În acest mod, se realizează cel puțin următoarele neajunsuri : bolnavul este lipsit de aportul vitaminelor liposolubile, iar prin lipsa grăsimilor se accentuează monotonia regimului. Experiența a arătat că restricția de lipide este justificată numai scurt timp, în perioada incipientă a hepatitei virale, cu intoleranță digestivă. Imediat însă ce apetitul bolnavului a revenit și bila se scurge din nou în intestin (scaunul s-a colorat), pot fi introduse grăsimi de digerare ușoară : untdelemn, unt, frișcă, precum și ouă. Utilitatea și buna toleranță a grăsimilor (unt, smîntînă, untdelemn) în cantități de 60—80 g/zi, în perioada de stare a fost dovedită de mai mulți autori (12, 13, 14) precum și de cercetări făcute în țara noastră (15). În afară de valoarea aportului în acizi grași nesaturați, grăsimile contribuie la creșterea varietății și savorii dietei hepaticilor.

Interdicția clorurii de sodiu constituie o altă atitudine inutilă terapeutic și cauzatoare de suferințe și neplăceri pentru bolnav. După cum se cunoaște, în forma comună de hepatită virală, nu se constată o retenție hidrică, răspunsul la diureza provocată fiind sensibil identic cu acela al persoanelor normale. Acest lucru a fost demonstrat și printr-o cercetare făcută în Spitalul clinic de boli infecțioase „Colentina" (16), în sensul că eliminarea urinară de sodiu este nemodificată la bolnavii cu forma comună de hepatită virală, față de martori, iar o încărcare cu sodiu la acești bolnavi este urmată de o creștere proporțională a eliminării sodiului pe cale urinară. În cursul hepatitei virale, metabolismul hidroelectrolitic este numai ușor tulburat, în sensul dishidriei (modificările repartiției apei în compartimente) (16). Din această cauză, noi permitem bolnavului cu hepatită virală un aport de lichide *ad libitum* și o dietă cu un conținut normal de ClNa.

Treptat, s-a ajuns astfel la o *dietă echilibrată în factori nutritivi pentru hepatita virală*, în sensul în care se exprima *Andersen* în 1955 : „am experimentat destul... cu regimurile dezechilibrate, glucidice sau

protidice. Să prescriem hepaticilor un regim normal, bine echilibrat".

*Caracterele și conținutul dietei.* Regimul alimentar trebuie să conțină suficiente calorii, între 2 000 și 3 000 de calorii/zi, să fie lipsit de monotonie, agreabil și adaptat stadiilor bolii. În stadiul inițial, cînd există o mare intoleranță digestivă, se alcătuiește o dietă de menajare gastrică, care — temporar — poate fi suplimentată cu administrarea parenterală de soluții de glucoză și de aminoacizi. Ulterior, pe măsura ameliorării toleranței digestive, regimul se îmbogățește și crește în cantitate și în varietate spre convalescență.

Trebuie controlat excesul alimentar, la care sînt tentați unii convalescenți, îndeosebi prin abuzul de făinoase și de dulciuri. Dieta bolnavului de hepatită virală se caracterizează printr-o repartiție echilibrată în factori nutritivi, dintre care : *hidrocarbonatele* furnizează 60—70% din caloriile necesare, *proteinele* sînt în cantitate de 1—1,5 g/kilocorp, iar *lipidele* în cantitate de 1 g/kilocorp. Dezavantajele și nocivitatea regimurilor „hiper" : hiperglucidice, hiperprotidice și hiperlipidice au fost de mai multe ori dovedite clinic și experimental și trebuie excluse din dietetica hepatitei virale.

Lista alimentelor permise bolnavilor de hepatită virală este redată în tabelul XXI.

Practic, se va ține seama de stadiile bolii, procedînd în modul următor :

a) *În perioada de instalare a hepatitei virale* (stadiul preicteric și începutul stadiului icteric), dieta este formată din alimente ușor resorbabile și digestibile, de preferință sub formă lichidă sau semilichidă, constînd

*Tabelul XXI*

**Alimentele permise și cele interzise în dieta bolnavului și convalescentului de hepatită virală**

| Permise | Interzise |
|---|---|
| *Lapte și produse lactate* | |
| Lapte dulce, bătut (acru), iaurt, brînză de vaci, caș dulce, urdă, brînză telemea (desărată ori puțin sărată) | Brînzeturi fermentate ori grase (trapist, Roquefort etc.), șvaițer, cașcaval |
| *Pîine și preparate din cereale* | |
| Pîine (prăjită), grisine, cornuri, chifle, biscuiți.<br>Paste făinoase (macaroane, fidea, tăiței, spaghete etc.)<br>Griș, mămăliguță, orez, fulgi de ovăz | Pateuri, cozonac, plăcinte |
| *Carne și pește* | |
| Carne de pasăre și de vită (friptură la grătar, rasol, perișoare fierte)<br>Șuncă slabă, parizer, crenvurști<br>Pește slab rasol (șalău, știucă, mreană) | Carne de porc, rață, gîscă, oaie, miel, vînat, pastramă, afumături, cîrnați, salam, mezeluri grase, creier, rinichi, măruntaie<br>Conserve de carne (inclusiv pateul de ficat) și de pește (sardele, marinată, zacuscă)<br>Pește gras (somn, crap, pește de mare), raci<br>Tocături cu sos |

| Permise | Interzise |
|---|---|
| *Grăsimi* | |
| Unt, frişcă, smîntînă, uleiuri (de măsline, floarea soarelui, porumb etc.) | Slănină, grăsime topită de porc, ori de gîscă, margarină, unt topit ori prăjit<br>Maioneză, sosuri grase, salată à la boeuf |
| *Ouă* | |
| Ouă (de găină) 1—2 pe zi, fierte moi (cu coajă) ; pot fi folosite şi în preparate cu griş, papanaşi, prăjituri | Ouă jumări, ouă de raţă |
| *Legume şi zarzavaturi* | |
| Cartofi copţi şi fierţi<br>Morcovi, carote<br>Tomate, ardei graşi, salată verde, salată de sfeclă, ridichi de lună, spanac, sparanghel, mazăre verde | Cartofi prăjiţi ori la cuptor<br>Fasole, linte, conopidă, varză, gulii, pătlăgele vinete (salată ori în mîncare)<br>Ceapă, usturoi, ridichi de iarnă, castraveţi |
| *Supe şi ciorbe* | |
| Supe de legume, de roşii şi orez (griş), supă cu găluşte, de griş, arpacaş<br>Ciorbe (borş) de cartofi cu lapte ori smîntînă | Supe grase |
| *Fructe* | |
| Citrice (lămîi, portocale, grepfruturi)<br>Mere (crude sau în compot), pere, struguri, pepeni (roşii), căpşuni, cireşe, piersici, caise, banane | Pere de iarnă, prune, coacăze, alune, nuci, migdale, smochine, curmale |
| *Dulciuri* | |
| Compot, miere, şerbet, dulceaţă, gem, siropuri, magiun, jeleuri, bomboane, rahat | Excesul de dulciuri<br>Miere pe nemîncate |
| *Prăjituri* | |
| Tarte cu fructe, savarină, budincă de orez ori de griş, cornuleţe, ruladă | Torturi, prăjituri cu : ciocolată, cacao, alune, nuci sau migdale |
| *Băuturi* | |
| Sucuri de fructe<br>Ceaiuri (inclusiv ceaiul obişnuit)<br>Cafea naturală (slabă)<br>Sifon cu sirop | Orice băuturi alcoolice<br>Băuturi prea reci<br>Ciocolată, cacao |
| *Condimente* | |
| Scorţişoară, vanilie, mărar, chimion, cimbru | Piper, ardei iute (boia)<br>Hrean, muştar |

mai ales din glucide, care pe lîngă asigurarea necesarului caloric, a nevoilor energetice ale organismului, prezintă avantajul de a proteja ficatul, reducînd la minimum metabolismul intermediar. În această perioadă, se administrează : sucuri de fructe (limonadă, oranjadă, suc de mere), compot, sirop cu sifon, supe de zarzavat, supe de orez, lapte (dulce sau acru), iaurt. Este de dorit să se realizeze, în această perioadă, o rație de 1 400—1 800 de calorii zilnic. Dacă aportul pe cale digestivă este insuficient — din cauza intoleranței gastrice—și scade sub 1 200 de calorii/zi, se recurge la perfuzii intravenoase cu soluție 10% de glucoză, 500 ml×2/zi (=400 calorii).

b) *În perioada de stare*, se trece treptat la o alimentație mai bogată (2 000—2 500 calorii) și mai variată, constînd din : lapte și preparate de lapte, supe, făinoase, cartofi, zarzavaturi, dulciuri diferite. După ce acmeul bolii a trecut, icterul începe să regreseze, iar scaunul s-a colorat, se introduc proteine din carne (pasăre, vită, pește slab), sub formă de rasol ori friptură, precum și grăsimi (untdelemn, unt, frișcă, smîntînă). La bolnavii care nu au suferit anterior de diskinezii biliare ori de litiază biliară, se pot permite și 1—2 ouă zilnic.

c) *În convalescență*, rația de calorii crește, după nevoi, pînă la 3 000 de calorii, iar regimul alimentar se îmbogățește, conform listei din tabelul XXI.

## MĂSURI IGIENICE ȘI FIZIOTERAPICE

Asigurarea tranzitului intestinal normal este o măsură importantă în hepatita virală, starea de constipație fiind dezavantajoasă pentru evoluția bolii, așa cum au recunoscut clinicienii încă de mult. Din această cauză, recurgerea la clisme evacuatoare este utilă, dacă nu s-a obținut altfel scaunul ; în trecut, au avut o vogă terapeutică clismele zilnice, cu apă răcită la temperatura camerei, pentru tratamentul icterului (metoda *Krull*). În același scop, sînt indicate : ceaiuri laxative, laxative ori purgative (magnezia usta + lactoză, $\overline{aa}$ partes) sau 5 g sulfat de magneziu luat dimineața sau un pahar din soluția „Bourget" (sulfat de sodiu 8 g, bicarbonat de sodiu 6 g, fosfat de sodiu 4 g). În coma hepatică, clismele și combaterea florei proteolitice de putrefacție se înscriu ca o măsură importantă.

*Aplicațiile umede și calde pe regiunea hepatică* (comprese cu apă alcoolizată) sînt utile, avînd reputația de a favoriza circulația hepatică și a suprima reflexe sau spasme dureroase în sfera biliară.

*Flatulența* (starea de balonare abdominală, determinată de o digestie defectuoasă, cu formarea în exces de gaze în intestin, prin procese de fermentație sau de putrefacție, favorizate și de staza intestinală) produce neplăceri bolnavilor și se combate printr-o dietă adecvată, cu ceaiuri carminative, cu comprese abdominale și, mai ales, prin administrarea de preparate cu enzime digestive gastrice, intestinale, pancreatice (*Triferment*, Festal, Nutrizim etc.).

## MEDICAMENTE *

Nu dispunem de nici un medicament cu acțiune virulicidă asupra virusului hepatitic, și nici unul dintre medicamentele „hepatotrope" experimentate pînă acum nu au reușit să determine un efect terapeutic evident, o scurtare a evoluției bolii. Din această cauză, valoarea terapeutică a medicamentelor în hepatita virală este pusă la îndoială de majoritatea autorilor, iar prescrierea de medica-

---

* Denumirea comercială este scrisă întotdeauna între paranteze, cu majusculă la prima literă ; produsele românești sînt scrise și cu litere *cursive*.

mente, în forma comună a bolii, se consideră a avea mai mult rol psihologic (efect de „placebo").

În schimb, în formele severe și în cele prelungite, o serie de medicamente s-au dovedit eficiente și utile. Utilitatea poate să rezulte și printr-o prescriere strict individualizată a acestora. Astfel, dacă administrarea de vitamine și de factori lipotropi devine utilă la bolnavii de hepatită virală cu stare de subnutriție prelungită anterioară sau cu suferințe digestive cronice, la un organism hrănit normal aceste medicamente nu mai sînt necesare.

În situația actuală, cel puțin pentru forma comună a hepatitei virale, nu ne aflăm departe de concluzia privind terapeutica medicamentoasă a icterului epidemic, așa cum rezultă din comunicarea medicului brașovean *Lange*, făcută la Academia din Berlin în anul 1789 (17): „și aceste medicamente erau: răcoritoare, săruri, vomitive, purgative, zer de lapte, decoct de rădăcini, oximel, suc de lămîie, după împrejurări. La foarte puțini bolnavi am considerat necesar să se administreze clisme sau uleiuri emoliente, calmante. Niciodată nu s-a făcut venesecție". Iar acum cîțiva ani, *Siede* (18) putea încă să afirme (pentru forma comună a hepatitei virale): „terapia de bază constă în triada: repaus la pat, comprese umede și calde pe ficat și dietă".

Din lunga listă a medicamentelor încercate în terapia hepatitei virale vom prezenta cîteva, clasificate după acțiunea terapeutică presupusă. Medicația majoră, utilizată în coma hepatică va fi prezentată mai departe.

## SUBSTANȚE CU ACȚIUNE ANTIVIRALĂ

Dintre substanțele cu presupus rol antiviral, încercate în terapia hepatitei virale amintim numai *lizozimul*, substanță izolată mai demult de *Fleming*, și cu care autorii italieni, între 1965 și 1967, au comunicat unele succese în terapia hepatitei virale. Experimentată și în Clinica de boli infecțioase din București, de *Bocârnea* și colab. (19) pe 100 de pacienți adulți, cu lot martor tratat cu placebo, nu s-a constatat nici o modificare deosebită, clinică și biochimică, față de lotul de control.

*Imunoterapia specifică.* Încercări de tratament cu *substanțe imune specifice*: ser de convalescent, gammaglobuline sau sînge ori plasmă, în același scop terapeutic, s-au făcut în ultimii 30 de ani de mai mulți autori fără rezultate concrete. Astfel, încă din 1944, *Miasnikov* (citat de *Bagdasarov*) (20) a utilizat serul de convalescent de hepatită virală în injecții intramusculare de 10—20 ml ori mai mult. În anii următori, alți autori, ca *Alperin* (21), *Stepașkina* (22) și alții, au utilizat pe scară largă transfuziile de plasmă, cu efecte considerate favorabile, mai ales în hepatitele virale severe. *Bogdasarov* (20) a experimentat gammaglobulina (10 ml, i.m., la 2 zile), în faza timpurie a hepatitei virale, apreciind o influență pozitivă asupra evoluției bolii.

Noi înșine, între anii 1951 și 1955, am utilizat plasma în terapia formelor severe și comatoase de hepatită virală. Rezultatele au părut uneori favorabile, dar finalmente nu ne-am putut convinge de o eficiență certă. Din această cauză, avînd în vedere și riscul important (5—15%) al transmiterii unei hepatite posttransfuzionale, am renunțat cu totul la acest tratament.

Între anii 1971 și 1974, s-au reluat din nou încercările de *imunoterapie specifică*, mai ales în terapia hepatitei virale de tip B, cu evoluție fulminantă, prin folosirea de *ser hiperimun specific conținînd anticorpi anti-HB$_s$*. Rezultatele obținute vor fi discutate la terapia comei hepatice.

Preparate imunospecifice obținute din plasmă, cu titruri înalte de imunoglobuline anti-$HB_s$, au fost încercate și în terapia hepatitei cronice de tip B (23), precum și în cancerul hepatic la bolnavii cu $HB_sAg$ pozitiv (24), cu rezultate neconvingătoare și care necesită un experiment controlat.

În terapia hepatitei cronice s-a încercat și *factorul de transfer* (o substanță dializabilă obținută din leucocite sensibilizate, cu efect de stimulare a celulelor T) cu rezultate puțin convingătoare. În același scop, de stimulare a imunității celulare, au fost încercate : *levamisol* (un imidazol-fenol, folosit ca antihelmintic) și *thymosin* (hormon extras din timus).

*Interferonul*, substanță cu acțiune antivirală a dat unele rezultate în tratamentul hepatitei cronice și al purtătorilor (89).

## VITAMINE

În tratamentul hepatitei virale, s-au folosit în proporții și cu indicații variate, în funcție de forme clinice (și mai ales de autori !) unele din următoarele vitamine : C, $B_1$, $B_2$, $B_{12}$, E și în cazuri justificate și vitamina K. Rolul vitaminelor în tratamentul hepatitei virale este ajutător și limitat la anumite indicații, neinfluențînd în mod evident evoluția bolii.

Considerăm că administrarea lor este justificată în următoarele situații, vitaminele avînd următoarele roluri :

(1) Un rol *substitutiv* și de corectare a unor *carențe cronice* anterioare în vitamine, la unii pacienți, prin :

— aport insuficient anterior (subnutriție, malnutriție), cu semne evidente de avitaminoză ;

— aport insuficient de vitamine pe cale naturală (prin alimente), în cursul bolii, din cauza unor intolerențe digestive prelungite ;

— o resorbție tulburată intestinală a vitaminelor în cursul hepatitei prin tulburări digestive, antibioticoterapie intestinală (în coma hepatică), situații în care necesitatea administrării parenterale de vitamină K este evidentă.

(2) Un alt rol, mai greu de evaluat terapeutic, doar teoretic admisibil, este acela că unele vitamine intervin favorabil în metabolismul deficitar al celulelor hepatice lezate (în metabolismul intermediar al glucidelor etc.).

*Vitamina C*, cu rol important în numeroase reacții de oxidoreducere celulară și în metabolism, apare unor autori ca necesară în tratamentul formelor grave și prelungite de hepatită virală, așa cum a rezultat din experiența prin proba de încărcare cu vitamina C (25).

În formele severe de hepatită, precum și la persoanele cu carențe vitaminice, s-au dovedit utile, de asemenea, *vitaminele din grupul B*.

Astfel, *tiamina (Vitamina $B_1$)* este utilă pentru rolul important pe care îl are în metabolismul glucidic (oxidarea piruvatului în cadrul scindării glucozei), mai ales dacă se ține seama că în dieta hepatitei virale acute domină glucidele (pe cale orală și prin administrarea intravenoasă de soluții de glucoză), ca și pentru favorizarea depunerii de glicogen hepatic.

*Riboflavina (Vitamina $B_2$)* și *piridoxina (Vitamina $B_6$)* sînt indicate numai în stările de carență nutrițională, prin deficit de aport sau resorbție.

*Ciancobalamina (Vitamina $B_{12}$)* a fost mult folosită în terapia hepatitei acute, din cauza variatelor acțiuni prin care participă la metabolismul hepatic : rol în sinteza nucleoproteinelor și a regenerării hepatocitelor, rol în transformarea glucozei în glicogen și rol de factor lipotrop (activînd ca donator de metil în

transportul grăsimilor). De observat că, la bolnavii de hepatită virală, se constată niveluri înalte sanguine de vitamină $B_{12}$ (de 4—10 ori peste cifra normală), explicate prin faptul că ficatul are o capacitate scăzută de a înmagazina vitamina $B_{12}$, din cauza leziunilor celulare. Efectele terapeutice ale vitaminei $B_{12}$ sînt greu de apreciat. Conduita noastră este de a folosi vitamina $B_{12}$ numai în formele severe, în cele prelungite și la bolnavii cu carențe nutriționale anterioare (în doze de 100—1 000 mcg/zi).

*Tocoferolul (Vitamina E)* a fost considerat, de unii autori, ca util în terapia hepatitei virale, pentru a influența favorabil asupra metabolismului glucidic și pentru rolul de a preveni leziuni necrotice masive ale parenchimului hepatic (prin acțiunea antioxidantă *in vivo* neutralizează substanțele citotoxice rezultate în hepatitele severe acute).

*Vitamina K* ($K_1$ și $K_3$) nu are indicații în forma comună de hepatită, ci numai în formele de *hepatită severă*, cu sindrom hemoragic, cu concentrație scăzută în protrombină (timpul Quick alterat), la care contribuie și lipsa sau aportul insuficient al acestei vitamine liposolubile din tractul digestiv. Situația de avitaminoză K se realizează mai ales în hepatitele (severe ori prelungite), cu resorbția intestinală tulburată prin lipsa sărurilor biliare din intestin (formele colestatice) sau prin tratament cu antibiotice cu spectru larg. Utilizarea parenterală a vitaminei K, în aceste cazuri, contribuie la creșterea concentrației de protrombină, fiind indicată în formele grave de hepatită virală (severă și fulminantă). Dintre cele două forme : *menadiona (Vitamina $K_3$)*, prezentată în soluție apoasă injectabilă intramuscular, și *fitomenadiona (Vitamina $K_1$)*, în soluție apoasă injectabilă lent intravenos, este preferabilă aceasta din urmă.

Utilitatea *vitaminei P* (de permeabilitate), constind din compuși flavonoizi și rutin, cu rol de a crește rezistența capilară este greu de dovedit în terapia hepatitei virale acute.

## SUBSTANȚE CU ACȚIUNE LIPOTROPĂ ȘI SUBSTANȚE „HEPATOTROPE"

*Substanțele lipotrope* cuprind : *metionină, colină* și *mezoinozitol*. Ele dețin un rol minor în tratamentul hepatitei virale acute, fiind indicate în cazurile cînd boala survine pe un ficat cu încărcare grasă, la: alcoolici, diabetici, cei cu hepatoze toxice, ori în cazul ficatului gras al subnutriților. Produsele în uz în țara noastră conțin colină *(Colisan)* sau colină și metionină *(Mecopar forte)* sau mezoinozitol *(Tonozit)*. De amintit că metionina nu este indicată în formele severe și în coma hepatică, putînd contribui ca orice substanță azotoasă, la creșterea intoxicației amoniacale.

*Substanțe cu rol **protector hepatic*** („hepatotrope"). În terapia hepatitei virale, s-au introdus un număr considerabil de medicamente, cărora li se acordă atributul de „protectoare hepatice", justificat prin acțiuni complexe : rol corector în metabolismul hepatic, rol antinecrotic, favorizarea regenerării hepatice etc.

Citām dintre acestea următoarele :

*Acidul orotic* (Lactinium, Purinor) ar avea un rol în regenerarea parenchimului hepatic (precursor al bazelor pirimidinice, necesare biosintezei acizilor nucleici).

*Acidul tiazolidin-carboxilic* (Heparagène) este un alt „hepatoprotector", care acționează pe grupuri SH (grupări sulfhidril și tiol), formate *in situ*, prin care susțin metabolismul celular hepatic. Produsul a dat rezultate experimentale în hepatitele toxice, dar verificat clinic în hepatita

virală nu a demonstrat o acțiune terapeutică (26).

*Cistina* și *homocisteina* (Reducdyn), cu mod de acțiune similar prin grupările sulfhidrilice, și efect antinecrotic, antidegenerescență grasă, constatat pe animale, au indicații în hepatitele toxice, însă sînt fără eficiență în hepatita virală.

*Fosfolipidele*, cu un conținut ridicat în acizi grași esențiali (linolic, linolenic și oleic) au, în combinație cu colina, o acțiune lipotropă, antinecrotică și de favorizare a regenerării hepatice, constatată mai ales după leziuni hepatice provocate experimental. Utilizate în tratamentul hepatitei virale au arătat rezultate bune în ansamblu, asupra evoluției bolii, dar nu semnificative. Aceleași constatări s-au făcut în clinica noastră cu un produs (Essentiale), care conține fosfolipide esențiale (esteri de glicerină ai acidului colinofosforic), acizi grași nesaturați, colină și o serie de vitamine : o evoluție mai favorabilă a testelor biologice, în lotul tratat, totuși nesemnificativă și fără să se obțină o scurtare a duratei spitalizării (27).

*Silimarina* (Legalon), substanță naturală extrasă din planta *Silybum marianum* a dat rezultate favorabile în hepatite experimentale, cu condiția de a fi aplicată precoce și nu după apariția leziunilor hepatice. Efectul terapeutic în hepatita virală este greu de demonstrat.

*Acidul aspartic*, cunoscut pentru rolul lui în energogeneză, precum și în procesele anabolice de regenerare tisulară hepatică (stimularea sintezei purinelor și pirimidinelor) a fost indicat în terapia hepatitei virale, fie ca sare de magneziu și de potasiu (recomandată de *Laborit*), fie asociat cu vitamina $B_6$ (după *Fodor* și colab.) (28). În terapia hepatitelor virale acute și cronice (28, 29), produsul este fabricat în țara noastră pentru perfuzie intravenoasă *(Aspatofort)* și conține aspartat de sodiu + vitamina $B_6$ ; produsul pentru administrare orală, sub formă de capsule *(Metaspar)* conține acid aspartic, metionină, vitaminele $B_1$, $B_2$, $B_6$ și acid nicotinic. Acțiunea acestor preparate cu acid aspartic pare mai evidentă în hepatitele cronice și în steatoza hepatică.

*Produsul FH* este un polipeptid natural, un extract purificat de organ, obținut în țara noastră de *Magda Timar*, care a arătat un efect preventiv și curativ, hepatotrop, în hepatitele toxice experimentale (30). Eficacitatea clinică în hepatita acută și în hepatitele cronice apare promițătoare, fiind în curs de verificare largă clinică (31).

## MEDICAMENTE CU ACȚIUNE DEZINTOXICANTĂ

În cursul hepatitelor acute și cronice, apar — în funcție de gradul și extinderea leziunii hepatice — variate substanțe toxice, rezultate atît din distrugerile tisulare hepatice, cît și prin scăderea funcției antitoxice a ficatului de a neutraliza substanțele toxice, care se acumulează în organism : amoniu, acizi grași cu lanțuri scurte, indoli, scatoli, amine biogene. Tratamentul acestei stări de intoxicație, care atinge maximum în insuficiența hepatică acută (coma hepatică), este redat mai departe.

În insuficiența hepatică, cu fenomene de intoxicație se folosesc, cu rol dezintoxicant următoarele : glucoza (pe cale intravenoasă), arginina (împreună cu sorbitol) sau preparate care conțin L-ornitina + acid-alfa-cetoglutaric (Ornicetil) (32), cu efecte nete de corectare a hiperamoniemiei. Un produs original cu efect antiamoniacal (N-acetilglutamat de sodiu) a fost realizat în țara noastră de *Chiosa* și colab. (33) și experimentat în Cli-

nica I de boli infecţioase din Bucureşti, cu rezultate bune (34).

### SUBSTANŢE ANABOLIZANTE ŞI ALTE MEDICAMENTE

*Hormonii anabolizanţi,* ca *propionatul de testosteron* şi *anabolizantele de sinteză,* au fost încercaţi în tratamentul hepatitei virale acute, pentru rolul lor de a stimula sinteza proteinelor şi de a favoriza regenerarea hepatică. Rezultatele nu au fost convingătoare, aceste produse fiind mai repede indicate în ciroza hepatică şi în hepatita cronică.

*Nu se folosesc* anabolizantele de sinteză alkilate în poziţia C17, cu grupări metil sau etil, cum sînt : metilandrostendiol *(Madiol), metandienon* (Dianabol, *Naposim,* Nerobol) din cauza acţiunii lor de a provoca icter colestatic. Pot fi utilizate însă : clortestosteron acetat (Steranabol), nortestosteron (Deca-durabolin) şi norandro-19-stenolon (Durabolin, Nerobolil), care nu au acest efect secundar hepatic.

*Alte medicamente.* În tratamentul formelor prelungite de hepatită virală (colestatice), precum şi uneori în convalescenţă, sînt necesare medicamente cu acţiune coleretică sau colagogă. Sînt la dispoziţie, în acest scop, substanţe de origine vegetală ca extrasul apos de anghinară *(Anghirol),* extrasul de boldo *(Boldocolin),* medicamente de tipul sărurilor biliare *(Fiobilin, Colebil)* şi coleretice de sinteză *(Carbicol,* Felviten).

În forma colestatică, rezistentă la aceste medicamente, precum şi la drenajul biliar, este recomandabilă utilizarea unei răşini schimbătoare de ioni, *colestiramina* (Cuemid), care administrată pe cale digestivă, în doze de 4 g × 3 ori/zi, acţionează asupra sărurilor biliare, cu care formează un complex insolubil, împiedicînd resorbţia lor în intestin şi conducînd la eliminarea lor prin scaun (se împiedică ciclul enterohepatic).

Rezultate neaşteptat de bune, în scăderea icterului, se pot obţine cu *fenobarbital,* administrat cîteva zile la rînd.

Pentru corectarea simptomelor digestive acute din perioada iniţială (greaţă, dureri epigastrice, vărsături), se recurge la medicaţii calmante : poţiuni cu noradrenalină, poţiune Rivieri şi, cu prudenţă, unele fenotiazine *(Emetiral)* sau antihistaminice nesomnifere (pentru a nu masca tabloul unei come hepatice). Durerile se calmează cu spasmolitice (*Scobutil,* Reglan, *Foladon*).

Pruritul creat de colestază cedează, cel mai bine, după drenaje biliare eficiente, la care se adaugă fenobarbital (somnifer şi efect favorabil asupra icterului) sau unele antihistaminice.

*Antibioticele* sînt indicate numai în următoarele situaţii :

— infecţii bacteriene ale căilor biliare (angiocolită, colecistită) ; antibiotice indicate : ampicilină, tetraciclină, rifampicină ;

— suprimarea florei intestinale proteolitice, ca măsură terapeutică complementară, în coma hepatică, prin folosirea de *neomicină* sau de *ampicilină.*

### CORTICOSTEROIZII ÎN TRATAMENTUL HEPATITEI VIRALE

Corticosteroizii au fost introduşi în 1951 în tratamentul hepatitei virale de *Ducci* şi colab. (35, 36) ; de atunci, problema utilităţii şi indicaţiilor acestor hormoni în hepatita virală nu a încetat să se dezbată, fără să se fi ajuns la un acord unanim asupra menţinerii sau excluderii lor din tratamentul hepatitei virale. Astfel, după concluziile negative a 3 recente studii controlate, privind efectul corticoterapiei în hepatita vi-

rală fulminantă, cu necroză masivă, ar trebui să înceteze utilizarea corticosteroizilor în tratamentul hepatitei virale (37, 38, 39). Dar aceste concluzii sînt criticate de alții, care consideră că numărul de cazuri în studiile respective nu a fost suficient de mare, pentru a se trage concluzii definitive, fiind necesare în continuare alte studii controlate (4).

Aceleași concluzii negative, privind rezultatele corticoterapiei în formele severe de hepatite virale, rezultă și din studiul lui *Răzvan Ionescu* și *V. Vasilescu* (41), după care, din 156 de bolnavi cu forme severe, tratate intensiv cu corticosteroizi, 138 au evoluat progresiv spre exitus, iar 18 au rămas în viață, cu remisiuni și agravări. Autorii nu au lot martor, dar seria mare de cazuri raportată este importantă.

Vorbind despre efectul corticosteroizilor în hepatita virală, *Sheila Sherlock* reține numai acțiunea de scădere a icterului, pe care o consideră ca un efect „cosmetic" de albire, „bun să amelioreze atît moralul medicului, cît și al pacientului" (2).

Alți autori dau însă alte rezultate. Astfel, *Lupașcu* și colab. (42) din 9 cazuri cu forme severe de hepatită virală (4 în precomă și 5 în comă profundă), tratate cu corticosteroizi, 6 au recuperat. Într-o serie de 33 de cazuri de hepatită virală severă (15 precome și 18 come), tratate cu corticosteroizi, noi am salvat 18 (din care 15 dintre cei în precomă și 3 dintre cei în comă) (6). Alți autori au obținut rezultate bune în unele forme clinice prin corticoterapie intensă de scurtă durată, aplicată zilnic, sau la intervale de 48 de ore (43, 44).

Toate aceste aparente contradicții decurg din concepția diferită a autorilor, în ceea ce se așteaptă de la corticoterapie în hepatita virală, precum și din judecarea globală a problemei, pentru toată hepatita virală, în loc de a se aprecia rezultatele în funcție de formele clinice.

*Efectele favorabile ale corticoterapiei :*

— scăderea evidentă (uneori spectaculară) a bilirubinemiei, ceea ce se utilizează și în diagnostic, pentru diferențierea de icterul extrahepatic, prin testul steroidic de 5 zile (45, 46);

— revenirea rapidă a apetitului, cu posibilitatea unei mai bune alimentări a bolnavului ;

— ameliorarea evidentă a stării generale a bolnavului, cu o senzație de „bien-être" și chiar cu o anumită euforie ;

— ameliorarea, uneori vremelnică, numai pe durata administrării corticosteroizilor, alteori acompaniind o tendință continuă spre normalizare a unor teste biochimice : scăderea titrului TGP și TGO și a testelor de disproteinemie ;

— acțiunea de corectare a manifestărilor alergice și de tip „boala serului" din perioada inițială a bolii (determinate de complexele imune antigen-anticorp) și, în general, a reacției hiperimune umorale, cu rol în necroza hepatică.

Efectele favorabile ale corticosteroizilor se explică prin acțiunea lor antiinflamatoare și antialergică de control a reacției mezenchimale din spațiile periportale, precum și prin *ameliorarea metabolismului glucidic și protidic* (stimularea și îmbogățirea glicogenezei și a proteinogenezei hepatice), ameliorare care realizează atît un aport energetic mărit, cît și o eliminare mai rapidă a bolii.

*Ceea ce nu se obține prin corticoterapie :*

— modificările histopatologice hepatice nu sînt influențate ;

— durata clinică a bolii nu este, de obicei, scurtată (cu excepția unor forme colestatice și prelungite) ;

— corticosteroizii nu constituie o medicație, care să vindece hepatita

virală, deoarece nu există nici o probă decisivă în acest sens. Dimpotrivă, numeroase studii controlate au arătat ineficiența corticoterapiei în formele comune de hepatită virală, în comparație cu lotul de control.

*Efectele nefavorabile ale corticoterapiei :*

— corticoterapia interferează formarea imunității specifice celulare și umorale (mai ales în curele prelungite), iar în hepatita virală de tip B contribuie, paralel cu persistența antigenului $HB_s$ la tendința de cronicizare a hepatitei virale (47) ; după unii autori, chiar favorizează acest fenomen ;

— după oprirea corticoterapiei pot să apară, mai frecvent, recrudescențe și recăderi ale bolii ;

— toate efectele secundare ale corticoterapiei sînt de așteptat (mai ales în curele prelungite).



Plecînd de la acest bilanț de constatări, pozitive și negative, se pot extrage o serie de concluzii :

— Corticosteroizii nu constituie un medicament de uz curent în hepatita virală acută, pe care nu o vindecă, neinfluențînd procesul histopatologic, și influențînd numai parțial și deseori pasager tabloul biochimic și clinic.

— Corticosteroizii constituie numai o *medicație adjuvantă*, utilă în anumite situații și forme clinice ale hepatitei virale, pentru a ajuta bolnavul să depășească un anumit impas al bolii, dificil de suportat (persistența anorexiei, astenie marcată, icter intens).

— Este posibil ca, în plus, corticosteroizii să acționeze favorabil — în evoluția atît de variată a hepatitei virale — intervenind în anumite „turnante“ evolutive ale bolii, ori cotituri decisive, printr-o corticoterapie cu rol „simptomatic“, dar poate și patogenic, aplicată la timp. În acest scop, așa cum a arătat experiența noastră, este necesară *numai o cură intensă și foarte scurtă*, de 4—6 zile, pentru a stimula o evoluție favorabilă, și prin care nu se influențează nefavorabil dinamica imunitară. „Arta vindecării cu glucocorticoizi constă în aceea că, pe de o parte, să controlăm un proces inflamator prea intens, fără ca, pe de altă parte, să împiedicăm procesul de imunizare“ — spunea *Siede* (18).

— Corticoterapia în hepatita virală acută, pentru a fi utilă trebuie aplicată selectat, în anumite forme clinice și situații de impas terapeutic, folosind o doză eficientă și preferabil pentru durata cea mai scurtă (prelungită numai la nevoie).

*Indicațiile corticoterapiei* în hepatita virală se pot contura pentru următoarele situații și forme clinice (unele sînt încă discutabile) :

— *forma severă a hepatitei virale*, decelată după criterii obiective, clinice și de laborator (vezi cap. *4*) ; o concentrație de protrombină sub 50% constituie o indicație, după experiența noastră ;

— *formele severe, care se agravează rapid, cu iminență de comă ;*

— *hepatita virală cu evoluție fulminantă* (?) ;

— *hepatita virală cu manifestări alergice intense* și supărătoare, tip „boala serului“ (erupții cutanate, artralgii) ;

— *forma colestatică a hepatitei virale ;*

— *forma prelungită cu tendință la cronicizare (?).*

După experiența de pînă acum, persistă multe îndoieli, cu privire la eficacitatea corticoterapiei în forma fulminantă și în cea subacută a hepatitei virale, în care unii autori recomandă să se renunțe la corticosteroizi (37, 38, 39), atît din cauza in-

eficacităţii, cît şi din cauza efectelor adverse, (efect imunosupresiv, favorizarea infecţiilor, diabet steroidic etc.). Vezi şi *„Tratamentul hepatitei virale fulminante"*.

De asemenea, este discutabilă indicaţia corticosteroizilor în formele prelungite (cu excepţia celei colestatice), faţă de care corticosteroizii trebuie să rămînă *ultima ratio*, după ce s-au epuizat încercările cu celelalte măsuri terapeutice.

*Reguli practice*, care trebuie respectate :

— *indicaţii cît mai stricte*, ţinînd seama de abuzul actual, care domină practica corticoterapiei în hepatita virală ;

— decelarea, din timp, a tuturor contraindicaţiilor sau a simptomelor şi afecţiunilor preexistente, care pot fi exacerbate prin corticoterapie (diabet sau prediabet, ulcer gastroduodenal, tuberculoză, hipertensiune arterială, infecţii diverse, psihoze). De observat că, în situaţii de necesitate, *quo ad vitam*, se poate trece peste unele contraindicaţii, aplicîndu-se corticoterapia, cu măsuri de corectare a riscurilor. Astfel, în formele severe de hepatită virală la diabetici, corticoterapia are efect favorabil pentru evoluţia hepatitei virale, iar agravarea trecătoare a diabetului poate fi controlată, aşa cum rezultă din experienţa noastră, ca şi a altor autori (48) ;

— *dozajul* trebuie să fie cel adecvat, eficient, şi niciodată sub necesarul efectului scontat (dozele mici sînt inoperante şi neavenite în hepatita virală acută). Este preferabil un dozaj intens : pe cale orală cel puţin 1 mg prednison/kilocorp, iar pe cale intravenoasă, ca hemisuccinat de hidrocortizon 100—200 mg×2—4 ori/zi (în situaţiile de urgenţă) ;

— *durata* corticoterapiei diferă, trebuind să fie individualizată, după forma clinică şi evoluţie : de la cîteva zile la 1—2 (3 !) săptămîni, cu o descreştere lentă.

## TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL HEPATITEI VIRALE

Vindecările neaşteptate („Wunderheilungen") ale unor ictere prelungite prin hepatita virală, în urma unei laparotomii exploratorii, efectuate pentru a elucida cauza icterului presupus mecanic, au sugerat practicarea unei noi metode, chirurgicale, de tratament în *formele colestatice de hepatită virală prelungită*. Teoretic şi practic, intervenţia chirurgicală, în perioada de evoluţie a hepatitei virale, este *nocivă* ; „chirurgia poate omorî bolnavul cu hepatită virală" *(Shaldon* şi *Sherlock)* (50), ceea ce a constituit mult timp o interdicţie totală pentru intervenţia chirurgicală în hepatita virală acută. Experienţa operaţiilor efectuate *după aprox. 5—6 săptămîni de la debutul bolii*, în formele prelungite, a arătat însă că operaţia nu mai constituie un risc ci — dimpotrivă — poate fi urmată de o evoluţie favorabilă. Menţionăm, în acest sens, observaţiile din 1942 ale lui *W. Dick* (51), urmate după 1950 de marea experienţă a şcolii chirurgicale din Lyon, cu *Mallet-Guy* (52) şi a celei româneşti de la spitalul Colentina, cu *Firică* şi colab. *(Constantinescu, Rădulescu* etc.) (53, 54, 55).

Mecanismul fiziologic, prin care se realizează aceste vindecări spectaculare ale unor ictere prelungite prin hepatită virală, se consideră a fi o *ameliorare a circulaţiei sanguine hepatice*, ca rezultat, fie al simplei laparotomii efectuată cu rahianestezie cu novocaină (care ar acţiona în sensul unui blocaj al inervaţiei vegetative hepatice, aşa cum se admite după infiltraţia cu novocaină a splanhnicului lombar), fie prin *neu-*



20 — c. 134

*rectomia plexului nervos din jurul arterei hepatice.*

Experimental, pe animal, s-a arătat că secţiunea fibrelor nervoase din jurul arterei hepatice *măreşte cu 30%* *irigaţia hepatică, permiţînd astfel o îmbunătăţire a funcţiilor ficatului şi a regenerării acestuia.* Astfel de operaţii au fost executate, dealtfel, şi în unele ciroze hepatice.

Rezultatele obţinute din denervarea arterei hepatice şi a căilor biliare, în hepatita virală cu icter prelungit, sînt bune, cu condiţia selectării adecvate a cazurilor. Astfel, *Mallet-Guy* a obţinut vindecări în hepatita virală prelungită în 16 cazuri din 23, în care a practicat operaţia, iar *Firică* şi colab. au avut rezultate bune şi foarte bune în 19 cazuri din 33, în care s-a aplicat neurectomia periarteră hepatică (55). După operaţie, icterul diminuă, uneori destul de rapid, dispare pruritul, fluxul biliar se restabileşte, iar funcţiile hepatice se ameliorează. Tratamentul chirurgical al icterului prelungit din hepatita virală este recomandat şi de alţi hepatologi, ca *Pavel* (56).

Pentru ca intervenţia chirurgicală să aibă şanse de reuşită trebuie îndeplinite o serie de condiţii :

— cazurile, la care se indică operaţia, trebuie selectate, urmînd să fie operate numai *formele colestatice,* în care se presupune o prelungire a icterului printr-un mecanism nervos, reflexe patologice şi hipersimpaticotonia plexului nervos al arterei hepatice ;

— nu trebuie admise la operaţie *cazurile de hepatită virală activă* cu hepatomegalie manifestă, teste de citoliză mult crescute şi un timp Quick profund alterat ;

— operaţia trebuie practicată *nu prea tîrziu,* trebuind luată în considerare după 6 săptămîni de icter. „Fiecare alte zile de temporizare întunecă prognoza" ! (57).

Tratamentul chirurgical al icterelor prelungite din hepatita virală, deşi mai prezintă unele incertitudini caracteristice unui domeniu nou, ca orice *terra ignota,* constituie o soluţie echitabilă, printr-o selectare bună a cazurilor şi alegerea momentului potrivit, *mai ales cînd terapeutica medicală a ajuns la „un punct mort" şi răbdarea bolnavului a fost încercată la maximum.*

De asemenea, tratamentul chirurgical în icterul prelungit posthepatitic este indicat şi cînd se bănuieşte o *coledocită scleroasă,* o „oddită" sau alte cauze mecanice de prelungire a icterului. Explorarea căilor biliare prin laparotomie este indicată în toate icterele prelungite, prin colestază intrahepatică, fluxul biliar putînd fi restabilit cu ajutorul unui tub în *T*, urmat de vindecare (58).

## TRATAMENTUL FORMEI COMUNE DE HEPATITĂ VIRALĂ

Ţinînd seama de tendinţa naturală de vindecare a hepatitei virale acute, în forma comună, tratamentul trebuie să se bazeze pe mijloace cît mai simple : repaus, dietă, măsuri igienice şi fizioterapice (conform indicaţiilor expuse anterior), iar dintre medicamente, pentru a cita pe *Haemmerli* (49) : „cele mai ieftine vitamine, pe cale orală".

Numai în caz de stări de subnutriţie anterioară, se vor administra vitamine în doze mai mari, eventual pe cale injectabilă. La alcoolici sau la diabetici, se va adăuga tratamentul pentru steatoza hepatică : factori lipotropi, vitamina $B_1$, $B_{12}$, polivitamine, fosfolipide esenţiale, alţi factori hepatotropi.

La nevoie, se administrează preparate cu fermenţi digestivi, cola-

goge ușoare, laxative și medicamente cu rol simptomatic.

Nu sînt necesare : perfuziile intravenoase cu glucoză, substanțele hepatotrope, și — în nici un caz — corticosteroizii.

## TRATAMENTUL FORMELOR PRELUNGITE DE HEPATITĂ VIRALĂ

Tratamentul formelor prelungite de hepatită virală este dificil, atît prin greutatea obținerii rezultatelor, cît și prin complexitatea factorilor cauzali. Din această cauză, se vor investiga mai întîi factorii și mecanismele responsabile de evoluția prelungită a hepatitei virale : proces hepatitic cu regresie lentă, colestază intrahepatică ; suferințe ale căilor biliare (spasm al sfincterului Oddi, coledocită) ; hipersimpaticotonia plexului nervos periarterial hepatic ; suprainfecții bacteriene ori cu *Giardia ;* tendință de autoîntreținere a procesului hepatitic, cu perspective de cronicizare.

În funcție de decelarea acestor situații, trebuie să se recurgă la diferite mijloace terapeutice.

*Drenajul biliar,* prin tubaje duodenale repetate, trebuie încercat, în primul rînd, în forma colestatică a hepatitei virale, în care se pot obține rezultate bune. Prin această metodă, se obține deseori un bun drenaj al căilor biliare, care stimulează și colereza, iar prin extragerea din organism a unei cantități de bilă, se suprimă și o parte din ciclul enterohepatic al pigmenților biliari, obținîndu-se astfel și o despovărare a metabolismului hepatic și o dezintoxicare a organismului. Tubajele trebuie repetate la 2—3 zile și chiar după 1—2 insuccese inițiale se vor relua, cu concursul bolnavului.

Tubajul se completează, introducîndu-se pe sondă o soluție 10% de sulfat de magneziu sau o soluție 1% de novocaină sau untdelemn sau chiar lapte călduț, pentru a se favoriza și mai mult fluxul biliar. În intervalele dintre tubajele duodenale, se administrează coleretice și colagoge *(Carbicol, Boldocolin, Anghirol).*

*Administrarea unei cantități de 1 litru de apă* (ceai), dimineața pe nemîncate, favorizează declanșarea unei diureze crescute, contribuind la diminuarea icterului. Această metodă, denumită și „șoc hidric" ne-a dat și nouă unele rezultate în hepatita virală colestatică. Metoda poate furniza și unele indicații de prognostic favorabil, dacă apa ingerată (1 litru) se elimină în primele 4 ore după ingerare.

*Corticosteroizii* sînt indicați în terapia formei colestatice a hepatitei virale, care nu cedează la precedentele proceduri terapeutice. Dozajul trebuie să fie intens : cel puțin 1 mg de prednison/kilocorp (subdozajul este ineficient și consumator de timp), iar durata de cel puțin 5 zile, fiind de continuat pînă la scăderea completă a icterului, dacă după primele 5 zile de tratament s-a obținut o scădere de peste 50% a bilirubinemiei (așa cum am arătat mai înainte). Această metodă constituie și un test de diferențiere a colestazei intrahepatice de cea extrahepatică prin factor mecanic. Nu totdeauna însă se obține un răspuns terapeutic prin corticoterapie în colestaza intrahepatică ; din această cauză, testul nu are o fidelitate desăvîrșită.

*Alte medicamente.* În afară de coleretice și colagogele menționate la subcapitolul medicamente, experiența unor autori francezi *(Caroli),* ca și a noastră a arătat că *fenobarbitalul (Fenobarbital,* Luminal, Gardenal), administrat zilnic, are un efect vizibil de scădere a icterului, acțiune care se atribuie cali-

tății de a fi un remarcabil inductor de enzime.

*Colestiramina* (Cuemid) este o rășină schimbătoare de ioni, care administrată oral (6—8 g/24 ore) intervine asupra sărurilor biliare din intestin, cu care formează un complex neabsorbabil, care se elimină ca atare. În acest mod, nivelul sărurilor biliare din sînge este redus, obținîndu-se o scădere a icterului și a pruritului.

Unii autori au obținut rezultate bune în icterul colestatic prin tratament cu *anabolizante de sinteză :* clortestosteron acetat (Steranabol) sau nortestosteron (Deca-durabolin) sau norandro-19-stenolon (Durabolin, Nerobolil), care nu au efect colestatic.

*Infiltrația cu novocaină a simpaticului splanhnolombar* a dat uneori rezultate în forma colestatică a hepatitei virale, putînd fi încercată înainte de a se recurge la laparotomie și denervarea periarterei hepatice. Metoda constă din infiltrația cu o soluție 0,25—1% (30—100 ml) de novocaină a simpaticului splanhnolombar, prin injecții paravertebrale la nivelul rădăcinilor D11—L1 (după alți autori și mai sus, la D9—D11) ; metoda se poate repeta. Prin acest blocaj al simpaticului splanhnolombar, s-ar obține suprimarea hipersimpaticotoniei existente, în unele cazuri de hepatită prelungită, avînd ca rezultat ameliorarea circulației hepatice și creșterea fluxului biliar.

Rezultate similare s-au obținut și prin *anestezia epidurală (W. Dick)* (51) și tot astfel s-ar explica și efectul favorabil neașteptat al unor intervenții chirurgicale cu anestezie rahidiană cu novocaină, în unele hepatite virale colestatice.

*Neurectomia periarterială hepatică* constituie o soluție chirurgicală în tratamentul hepatitei virale prelungite colestatice după 35—40 de zile de la debutul icterului.

În cazurile de *hepatită virală cu regresie lentă* (hepatită virală acută persistentă), se poate decide continuarea tratamentului simptomatic, de susținere a celulei hepatice și de restrîngere a activității fizice. Alteori, se poate recurge — cu prudență — la o cură prelungită cu corticosteroizi, în care doza totală se administrează între orele 8—10, sau tot astfel, însă în zile alternante, dîndu-se doza dublă la 2 zile, sau, în fine, cu zile intercalate de administrare de ACTH, între zilele cu corticosteroizi.

În cazurile de hepatită virală, care se prelungește la 3 luni, se va face un bilanț clinic, biochimic, imunologic și histologic (puncție hepatică), pentru a se aprecia tendința procesului hepatitic, iar în caz de cronicizare, conduita va fi diferită după tipul de hepatită cronică :

— în *hepatita cronică persistentă*, tratamentul „standard" fără corticosteroizi ;

— în *hepatita cronică agresivă*, tratamentul complex al hepatitei cronice, inclusiv o cură de aprox. 2 ani, cu medicații imunosupresive asociate : prednison (15—20 mg/24 ore) + azatioprină (Imuran) (50—75 mg/24 ore).

## TRATAMENTUL FORMELOR SEVERE DE HEPATITĂ VIRALĂ

Formele severe de hepatită virală, decelate precoce, pe baza criteriilor stabilite, clinice și de laborator, vor fi supuse următorului tratament :

— *Observație atentă și continuă*, ca într-o secție de terapie intensivă.

— *Repaus total*, fizic și psihic.

— *Dietă* predominantă cu lichide și dulciuri, cu suplimentarea nutriției pe cale intravenoasă (soluție

10% de glucoză, 500—1 000 ml/24 de ore).

— *Hemisuccinat de hidrocortizon* : 200 mg × 2/24 de ore, în perfuzii intravenoase (eventual mai mult : 600—800 mg/24 de ore), continuîndu-se cîteva zile, pînă la ameliorarea clinică și a testelor cu valoare predictivă imediată și în special a testului Quick.

— Administrare intravenoasă de vitamina $K_1$ *(Fitomenadion)* sau, în lipsă, de *menadionă (Vitamina $K_3$)* pe cale intramusculară.

— *Vitamine din grupul B* pe cale intramusculară.

— În caz de creștere a amoniemiei se administrează *arginină (Arginină-sorbitol)* sau *ornitină* (Ornicetil).

— Medicații simptomatice, de corectare a vărsăturilor *(Emetiral)*, cu precauția de a nu masca tabloul clinic, fermenți digestivi *(Triferment*, Festal), în caz de balonare, clisme.

Tratamentul intensiv se continuă pînă la ameliorarea clinică evidentă (și durabilă) și îmbunătățirea testului Quick.

### TRATAMENTUL HEPATITEI VIRALE FULMINANTE (COMA HEPATICĂ)

Insuficiența hepatică fulminantă, care se realizează în hepatita virală cu acest aspect evolutiv, depășește de obicei posibilitățile terapeutice actuale, mortalitatea fiind de peste 95%, cu o terapeutică uzuală, și de 80—85%, în centrele specializate de terapie intensivă a insuficienței hepatice acute. „Grupul de studiu al insuficienței hepatice fulminante" din S.U.A. dă o mortalitate de 84%, pe primii 142 de pacienți cu hepatită fulminantă tratați în stadiul IV de comă (59).

Rezultatele terapeutice trebuie, desigur, apreciate după stadiul de comă în care s-a început tratamentul. Dacă acesta este început precoce, în stadiul I de comă, este posibil ca rezultatele să fie ameliorate (6), deși alți autori rămîn sceptici cu privire la succesul terapeutic în hepatita virală fulminantă.

Prognosticul imediat (vezi cap. 22) este în funcție de 2 factori, nu întotdeauna ușor de apreciat, în timpul scurt al acestei evoluții fulminante : parenchimul hepatic restant funcțional și capacitatea de regenerare a ficatului respectiv (mai mare la copil și la adulți tineri, redusă după 50 de ani).

Tratamentul hepatitei virale fulminante, care trebuie depistată cît mai precoce, se efectuează numai într-o *secție de terapie intensivă*, utilată cu tot ceea ce trebuie pentru o asistență monitorizată, laborator de urgență și posibilități de aplicare a unor măsuri speciale.

Așa cum rezultă din tabelul XXII, măsurile terapeutice în hepatita virală fulminantă pot fi împărțite în 2 categorii : (1) măsuri standard pentru controlul funcției vitale și pentru corectarea dereglărilor, metabolice și a complicațiilor (în sistem de monitorizare) ; (2) măsuri speciale de tratament.

*Tabelul XXII*

**Prezentarea sinoptică a măsurilor terapeutice standard și a celor speciale în hepatita virală fulminantă (insuficiența hepatită acută, coma hepatică)**

A. *Măsuri standard* (în sistem de monitorizare) :
1. Controlul repetat al funcțiilor vitale
2. Controlul repetat al stării ficatului (clinic și biochimic)
3. Controlul psihic și neurologic (clinic și EEG)
4. Identificarea și îndepărtarea factorilor precipitanți ai comei
5. Controlul și corectarea dezechilibrului acido-bazic și electrolitic
   Atenție la : alcaloză metabolică ; hipokaliemie, hiponatremie, hipocalcemie !
6. Controlul volumului de lichide (aport și eliminări)
   Atenție la pierderi excesive !

Atenție la hiperhidratare și edem cerebral!
7. Controlul și corectarea hipoglicemiei; aport suficient de glucoză
8. Controlul și corectarea hiperamoniemiei:
   — Oprirea proteinelor
   — Antiamoniacale (*Arginină-sorbitol*, Ornicetil)
   — Neomicină *per os*
   — Lactuloză
   — Culturi de *Lactobacillus bifidus*
9. Controlul respirației (la nevoie, traheostomie)
10. Controlul și tratamentul insuficienței renale
11. Controlul și tratamentul sindromului hemoragic
12. Controlul și tratamentul suprainfecțiilor bacteriene
13. Controlul și tratamentul edemului cerebral
14. Aportul nutritiv (parenteral)

B. *Măsuri speciale:*
1. Corticosteroizi
2. Exsanguinotransfuzie
3. Plasmafereză
4. Hemoperfuzie extracorporală
5. Perfuzie hepatică extracorporală (ficat de animal)
6. „Spălarea totală" („total body washout")
7. Imunoterapie cu ser hiperimun anti-$HB_s$
8. Alte măsuri (L-Dopa etc.)

## A. MĂSURI TERAPEUTICE STANDARD

Bolnavii cu forma fulminantă de hepatită virală, recunoscuți pe cît posibil în stadiul inițial, trebuie să fie supravegheați continuu (funcțiile vitale), în secția de terapie intensivă. Trebuie efectuate examene clinice și de laborator repetate, pentru aprecierea evoluției și depistarea cît mai precoce a dereglărilor metabolice și a complicațiilor, ca și pentru controlul efectelor terapeutice.

În acest ansamblu de măsuri, o mare importanță prezintă urmărirea clinică și biochimică a stării morfologice și funcționale a ficatului, precum și controlul stării psihice a bolnavului, prin examen clinic, cercetarea amoniemiei și EEG (gradul de encefalopatie hepatică). De asemenea, trebuie urmărită și starea pancreasului, prin dozări zilnice de amilază serică, deoarece în aprox. 10% din cazuri se dezvoltă o pancreatită acută.

*Identificarea și îndepărtarea factorilor precipitanți și agravanți ai comei hepatice.* Trebuie să se îndepărteze din tratament sedativele și analgezicele, atît pentru dificultățile de metabolism hepatic, cît și pentru efectul lor negativ asupra stării generale a organismului. De asemenea, sînt considerați ca factori agravanți și următoarele medicamente: hidratul de cloral, glutetimida, paraldehida, barbituricele, morfina, metadona, meperidina, codeina, clorpromazina, clordiazepoxidul. Mai puțin nocive par a fi diazepamul și scopolamina.

Diureticele precipită coma hepatică, favorizînd hiperamoniemia și alcaloza metabolică (hipokaliemică).

În același scop, trebuie descoperite și tratate infecțiile și hemoragia gastrointestinală.

*Controlul și corectarea echilibrului acido-bazic și electrolitic.* Hipokaliemia, hiponatremia, hipocalcemia sînt de așteptat și trebuie corectate prin suplimentare de potasiu, bicarbonat de sodiu (administrare intravenoasă de 500 ml soluție 5%) și calciu.

Controlul volumului de lichide se exercită zilnic prin aprecierea eliminării normale și a pierderilor excesive, ca și a aportului de lichide; atenție la hiperhidratare posibilă și favorizarea edemului cerebral!

*Glicemia* trebuie controlată frecvent, zilnic ori repetat în cursul zilei, ținînd seama de frecvența și gravitatea hipoglicemiei, care deseori dotea mină tabloul clinic, producînd variate simptome (delir, confuzie, spasme decerebrate). Se corectează greu, chiar cu cantități mari de glucoză: 1—2 kg/24 ore (60), din cauza unei

profunde tulburări a funcției ficatului în homeostazia glucozei. In general, dacă nu este o hipoglicemie foarte accentuată, un aport zilnic de 200—300 g de glucoză este suficient (61). Administrarea de fructoză nu este recomandabilă în hepatita virală fulminantă, deoarece favorizează acidoza lactică (62).

*Controlul și combaterea hiperamoniemiei.* Acest obiectiv se realizează, în primul rînd, prin reducerea producției de amoniac din intestin prin următoarele măsuri :

— interzicerea oricărui aport de proteine pe cale digestivă ;

— clisme zilnice ;

— administrarea de antibiotice neresorbabile, ca neomicină *(Negamicin)* ori paromomicină (4 g/24 de ore), pentru neutralizarea florei proteolitice, care participă la formarea de amoniu intestinal. Numai 1% din antibiotic se resoarbe.

Alte măsuri complimentare, ori alternative, pentru reducerea amoniemiei intestinale, constau din colonizarea intestinului cu culturi de *Lactobacillus acidophilus* sau *L. bifidus.*

*Lactuloza,* un dizaharid sintetic neabsorbabil, se administrează tot pentru reducerea amoniemiei intestinale. Lactuloza este hidrolizată în colon, în acid lactic și acid acetic, producînd o diaree de fermentație. Mecanismul de acțiune antiamoniacală se exercită fie printr-o scădere a pH-ului din colon și favorizarea eliminării amoniului prin scaun, fie printr-o scădere a timpului de contact al scaunului cu bacteriile colonului, scăzînd astfel producția de amoniu în intestin (63). Pe plan clinic, lactuloza este simplu de folosit, cu unele dezavantaje : ritmul lent de acțiune provoacă diaree, cost ridicat (64). Se administrează pe cale orală, ca sirop cu 5% lactuloză, în doză de 80—120 ml/24 de ore, mai multe zile la rînd.

O serie de medicamente antiamoniacale, de administrare intravenoasă sînt în uz și anume : *arginina (Arginină-sorbitol,* Rocmaline-desodée), *ornitina* (Ornicetil) (32) și preparatul românesc *N-acetilglutamat de sodiu* (34).

*Controlul respirației.* În hepatita virală fulminantă, bolnavii hiperventilează, producîndu-se treptat o depresie respiratorie și apoi insuficiență respiratorie, care trebuie controlată prin traheostomie fără întîrziere (59).

*Controlul și tratamentul insuficienței renale.* Aceasta apare de obicei in stadiul al III-lea și al IV-lea al comei. Măsurile de combatere sînt dificil de realizat, dat fiind complexitatea patogenică : uremie prerenală, nefroză acută tubulară și „insuficiență funcțională renală“ (65). Insuficiența renală predispune la dezechilibru electrolitic și acidobazic.

*Diureticele (Furosemid)* nu reușesc să modifice azotemia și agravează dezechilibrul hidroelectrolitic, iar *manitolul* poate produce o deshidratare hipertonică, cu hipernatremie (59, 65).

*Controlul și tratamentul sindromului hemoragic.* Hemoragia gastrointestinală este cea mai importantă. Ținînd seama de frecvența hemoragiilor și de faptul că sînt considerate cauza directă a morții în 35% din hepatitele virale fulminante (61), combaterea lor este de cea mai mare importanță.

Hemoragiile, atribuite insuficienței producții de factori ai coagulării de către ficat, necesită — pe lîngă o hemostază locală, cînd este posibil — administrarea de vitamina $K_1$ *(Fitomenadion),* transfuzii de plasmă proaspătă (mai puțin preferabil de sînge) ori concentrate de trombocite.

Un alt mecanism al sindromului hemoragic din hepatita virală fulminantă, admis de mai mulţi autori (66, 67), este acela de *coagulare intravasculară diseminată* (CID) şi *fibrinoliză secundară*, ceea ce poate fi dovedit prin scăderea accentuată a fibrinogenului, prin trombocitopenie şi printr-un timp de coagulare a trombinei de 5 secunde, ori mai mult. Ţinînd seama de acest mecanism, terapia cu heparină (5 000 U. la 6 ore), încercată de unii autori, nu s-a dovedit convingătoare, iar uneori chiar hazardată. Astfel, *Gazzard* şi colab. (68) au observat mai frecvent hemoragii la bolnavii cu hepatită virală fulminantă, trataţi cu heparină, deconsiliind terapia cu heparină şi stăruind asupra avantajelor aportului de plasmă proaspătă.

*Controlul şi tratamentul s u p r a i n f e c ţ i i l o r b a c t e r i e n e.* Aceasta necesită o deosebită grijă, deoarece suprainfecţiile bacteriene pot apărea în peste 30% din cazuri, fiind adesea cauza morţii. Atenţia trebuie îndreptată mai ales asupra flebitelor şi septicemiilor de cateter (cu bacili gramnegativi), bronhopneumoniilor de aspiraţie şi infecţiilor urinare. Atitudinea cea mai bună este de cea mai atentă asepsie şi măsuri de dezinfecţie, deoarece profilaxia cu antibiotice conduce la selectarea de bacterii gramnegative, cu complicaţii mai dificil de tratat. Complicaţiile infecţioase trebuie depistate precoce şi tratate adecvat cu antibiotice.

*Controlul şi tratamentul e d e m u l u i c e r e b r a l.* Un edem cerebral, cu mecanism neelucidat, se constată la numeroşi bolnavi cu hepatită virală fulminantă. Astfel, *Ware* şi colab. (69) l-au constatat în 16 cazuri din 32 cercetate şi — cel puţin în 4 — edemul cerebral a fost cauza morţii, iar *Record* şi colab. (70) în 31% din 92 de cazuri letale. Diagnosticul *intra vitam* se bazează pe : dilatarea pupilelor, reflexe exagerate, clonus, edem papilar.

Toate medicamentele încercate : manitol, furosemid, doze mari de corticosteroizi (61) ori terapia cu soluţie 10% glicerol (50 g/24 de ore) (70) s-au dovedit ineficiente pentru această gravă complicaţie.

*Aportul n u t r i t i v* (calorii şi principii nutritive). Se realizează cu glucoză soluţie 10%, pe cale intravenoasă, în doze mari (200—300 g/24 de ore). Soluţiile de aminoacizi sînt contraindicate în hepatita virală fulminantă, ţinînd seama de aminoacidemia înaltă, caracteristică insuficienţei hepatice acute. Numai cu ameliorarea insuficienţei hepatice şi începerea regenerării hepatice se poate trece la administrarea de aminoacizi, cu un conţinut în azot total de maximum 4 g/24 de ore (61).

### B. MĂSURI TERAPEUTICE SPECIALE

*C o r t i c o s t e r o i z i i.* Corticoterapia a fost introdusă de *Ducci* şi *Katz* acum 25 de ani (71) în hepatita fulminantă, obţinîndu-se în primele 23 de cazuri, o supravieţuire de 39%, cifră neaşteptat de optimistă faţă de rezultatele de 15—20%, care se obţin astăzi, cu o terapie intensivă. În 1972, *Benhamou* şi colab. (citat de 61), făcînd un studiu critic al cazurilor de hepatită virală fulminantă tratate cu corticosteroizi, comparativ cu o serie de cazuri netratate cu corticosteroizi, nu a constatat o diferenţă semnificativă. În acelaşi sens, s-au adăugat şi alte studii, deja menţionate mai înainte (37, 38, 39), considerate însă insuficiente ca număr de cazuri cercetate. La aceste concluzii negative, se adaugă şi rezerva justificată faţă de riscurile corticoterapiei, în cursul comei hepatice şi anume : creşterea receptivităţii la infecţii, favorizarea hemoragiilor gas-

trointestinale, catabolismul excesiv, pancreatita cortizonică posibilă.

După experiența noastră, am obținut rezultate mai bune cu terapia cu doze mari de hemisuccinat de hidrocortizon *(Hidrocortizon hemisuccinat) în hepatitele severe, decelate în stadiul de precomă*, sau *în gradul I—II* de comă, însă nu în hepatitele virale fulminante, surprinse în gradul III și IV de comă. Astfel, în seria de 33 de cazuri, publicate în 1960 (6), am obținut recuperări în 13 din 15 cazuri de precomă și numai în 3 din 18 cazuri de comă.

Este posibil ca acest tratament — justificat în cazul cînd necroza hepatică ar fi determinată de un proces de formare excesivă de anticorpi și de complexe imune — *ar fi mai eficace dacă s-ar aplica mult mai precoce, înainte de producerea necrozei hepatice masive*, și pe o cale mult accesibilă spre ficat. În acest scop, ne-am propus și am încercat administrarea de hemisuccinat de hidrocortizon direct în circulația portală, prin intermediul venei ombilicale, metodă ce ne propunem a o perfecționa pe viitor (1).

Este necesar ca rolul corticosteroizilor în terapia hepatitei virale fulminante să fie cercetat în continuare, pe un număr mai mare de cazuri, cu doze mari de 600—800 mg hemisuccinat de hidrocortizon/24 de ore, și cu un lot martor, în cadrul unui studiu dublu-orb, pentru a se da un răspuns definitiv (61).

*E x s a n g u i n o t r a n s f u z i a.* Această metodă, introdusă de peste 10 ani în terapia hepatitei virale fulminante, constă din înlocuirea sîngelui extras cu 3—7 litri de sînge, zilnic, cîteva zile la rînd. Ratele de supraviețuire variază, după autori, între 21 și 35 % din cazurile tratate (61). Într-o serie de 42 de cazuri, tratate de noi în Clinica I de boli infecțioase din București, am obținut 28,5% recuperări, în timp ce în lotul martor, pe 38 de bolnavi, care au primit numai tratament standard, s-au obținut numai 15,8 % recuperări (72). Menționăm că la copii rezultatele sînt și mai bune, supraviețuirea ajungînd la 56,5 % (73).

„Grupul de studiu al insuficienței hepatice fulminante" din S.U.A. a comunicat o proporție de 24,6% supraviețuiri în lotul de come de gradul IV, tratate cu exsanguinotransfuzie, în timp ce în cazurile netratate au supraviețuit numai 5,1% *(C. Trey*, Fourth progress report, 1971).

Alți autori, ca *Benhamou* (citat de 61), ca și *Redeker* și *Yamahiro* (74), într-un studiu randomizat, nu au constatat diferențe semnificative între loturile de bolnavi tratate cu și fără exsanguinotransfuzie.

Valoarea terapeutică a exsanguinotransfuziei constă, după opinia noastră, nu numai în efectul de epurare a sîngelui încărcat cu produse toxice, dar și prin aportul de factori de coagulare și poate și de anticorpi, pe care-l aduce sîngele transfuzat. Un dezavantaj al metodei constă în riscul de hepatită posttransfuzională, de aprox. 4—5%.

Metoda este relativ destul de ușor de executat și valoarea ei terapeutică merită a fi evaluată în continuare prin studii controlate randomizate.

*P l a s m a f e r e z a.* Prin această metodă, bolnavii sînt transfuzați cu propriile hematii, extrase și resuspendate în plasmă străină. În acest mod, se înlocuiește plasma bolnavului, încărcată cu metaboliți toxici, cu o plasmă umană proaspătă, conținînd factori utili vindecării. Un alt avantaj al metodei față de exsanguinotransfuzie constă în faptul că se evită riscul de a dispune de sîngele necesar, în cazul unor grupe sanguine mai rare. Tehnica plasmaferezei este lipsită de riscuri și a dat unor autori rezultate bune (75, 76). Astfel, după

*Lepore* şi colab. (75) din 23 de bolnavi cu hepatită virală fulminantă, trataţi cu plasmafereză, 10 au supravieţuit, ceea ce invită la continuarea cercetărilor. În clinica noastră, s-au făcut numai cîteva încercări cu această metodă, pentru a-i aprecia valoarea (77).

*Hemoperfuzia extracorporeală*. Hemodializa şi dializa peritoneală s-au dovedit ineficiente în tratamentul comei hepatice prin hepatită virală fulminantă, sugerînd că numai îndepărtarea unor compuşi toxici hidrosolubili, ca amoniul şi alţi compuşi cu greutate moleculară joasă, nu este suficientă pentru recuperarea din encefalopatie şi probabil că alte toxine, cu greutate moleculară mare, ori legate de proteine, sînt responsabile de encefalopatia hepatică.

Pentru îndepărtarea acestor compuşi toxici, s-a recurs la membrane cu anumite caractere, sau la anumite răşine, sau la cărbune activ. Prin folosirea unor coloane de răşină macroreticulare, schimbătoare de ioni, ca Dowex 1 şi XAD-2 s-a reuşit, în experimente pe animale, să se îndepărteze prin adsorbţie şi substanţele amintite. Hemoperfuzia prin această metodă reţine însă şi trombocitele, provocînd o trombocitopenie gravă, cu sindrom hemoragic. Un alt pericol din partea membranelor de cărbune constă din embolizarea posibilă a unor mici particule de cărbune.

O ameliorare a metodei s-a realizat, cînd s-a aplicat peste coloana de cărbune activ o membrană artificială subţire de acril-hidrogel. În acest mod, hemoperfuzia se realizează fără pericolul de embolii sau de reţinere de trombocite şi de leucocite.

Cu această metodă ameliorată de hemoperfuzie, prin coloane de cărbune astfel tratat, *Gazzard* şi colab. (78) au obţinut vindecări în 11 din 22 de cazuri tratate, iar *Williams* (79) — în 14 cazuri din 37 de bolnavi, aflaţi în gradul IV de comă, fără să se mai observe trombocitopenii şi sindrom hemoragic.

Valoarea metodei apare promiţătoare, mai ales după rezultatele lui *Williams*, cu o rată de aproape 40% recuperări. Trebuie observat însă că, în această serie, au fost incluse mai multe cazuri de insuficienţă hepatică prin medicamente, în timp ce în coma hepatică prin hepatită virală recuperarea este o problemă mai complexă.

*Hemoperfuzia prin ficat de animal*. Hemoperfuzia extracorporeală s-a încercat prin intermediul unui *ficat izolat de animal* (de porc sau de maimuţă babuin), menţinut viabil într-un circuit extracorporeal, cu ajutorul unui sistem de perfuzie izolat şi conectat la singele bolnavului. Se fac astfel şedinţe de epurare repetate, care durează 3—6 ore. Astfel de metode de susţinere funcţională temporară a ficatului („proteze funcţionale") s-au făcut, sporadic, cu unele succese. Reunind toate rezultatele încercărilor de pînă acum *Czygan* şi colab. (80) au constatat că din 88 de bolnavi astfel trataţi au supravieţuit numai 11, ceea ce constituie un rezultat modest, în comparaţie cu alte metode, şi mai ales, cu costul ridicat al metodei, necesitînd numeroase animale (dintre care maimuţele sînt scumpe şi greu de procurat). Din această cauză, procedurile de hemoperfuzie prin ficat de animal apar depăşite astăzi. Aceeaşi apreciere se poate face şi despre *tehnica circulaţiei încrucişate:* om–om sau om–maimuţă.

*„Spălarea totală a organismului"*. Prin această metodă, se realizează o înlocuire completă a sîngelui bolnavului, cu o soluţie de albumină, conţinînd electroliţi, în timp ce temperatura corpului este coborîtă la 25° ; circulaţia este tem-

porar oprită. Bolnavul este apoi reperfuzat cu sînge compatibil și cu plasmă, reîncălzite la 37°, și circulația este restabilită. Metoda a fost încercată pe prea puțini bolnavi pentru a putea fi evaluată (59).

*Transplantul de ficat.* Această manoperă, încă nereușită ca durată, este și mai dificil de realizat în hepatita virală fulminantă, atît prin greutatea procurării unui donator, cît și prin riscurile realizării.

*Imunoterapia cu ser hiperimun anti-$HB_s$.* Pornind de la unele observații, avînd ca model hepatita virală canină, în care s-au obținut mai multe supraviețuiri în cazurile tratate prin exsanguinotransfuzie *cu sînge conținînd anticorpi specifici*, decît în cazurile tratate cu sînge fără anticorpi (81), s-au făcut și la om o serie de încercări cu seruri, conținînd un titru înalt de anticorpi specifici anti-$HB_s$ (82, 83). Rezultatele sînt greu de apreciat, fiecare autor folosind metoda în 1—8 cazuri. *Gateau* și colab. (citați de *Maier*, 61), tratînd cu exsanguinotransfuzie 19 bolnavi cu hepatită virală fulminantă, în comă de gradul III—IV, urmată de infuzii zilnice de ser cu anticorpi specifici, au obținut supraviețuirea a 6 bolnavi. Făcînd o sumare a cazurilor tratate de diferiți autori, *Maier* și colab. (61) constată că din 58 de bolnavi astfel tratați au supraviețuit 24, ceea ce înseamnă o proporție de 41%, excelentă în comparație cu alte metode.

Metoda trebuie evaluată în continuare printr-un studiu controlat. Greutatea constă în obținerea unei cantități suficiente de ser hiperimun. Metoda nu este eficientă în stadiul IV al comei. Se recomandă ca serul hiperimun să fie folosit numai în stadiul I—II de comă.

*Terapia cu levodopa.* *Parkes* și colab. (84), în 1970, au emis ipoteza patogenică că anumite amine biogene (ca octopamina), care pătrund în intestin și nu pot fi metabolizate de ficat, ajung la creier, unde (după betahidroxilare) înlocuiesc unii neurotransmițători normali (dopamina, noradrenalina), acționînd astfel ca „falși neurotransmițători". Această perturbare a neurotransmisiunii dopaminergice se produce mai ales în formația reticulară din trunchiul cerebral. Prin administrarea de monoamine neurotransmițătoare, ca *levodopa*, se produce o trezire din comă, deoarece aminele biogene (octopamina) se elimină în cantitate crescută prin urină, obținîndu-se o ameliorare a encefalopatiei, cu creșterea nivelului de conștiență și ameliorarea traseului electroencefalografic.

Alți autori, ca *Sarrazin* și colab. (85), au obținut rezultate similare, în timp ce alții nu au obținut efectele așteptate. Metoda rămîne de verificat în continuare.

*Terapia cu insulină și glucagon.* Farrivar și colab. (86) au obținut, în anul 1976, efecte favorabile, în hepatita murină fulminantă cu insulină și glucagon, cu acțiune sinergică favorabilă în regenerarea hepatică. Aceste rezultate sugerează viitoare încercări și în hepatita virală fulminantă la om.

## CONTROLUL ÎNDEPĂRTAT AL BOLNAVILOR CU HEPATITĂ VIRALĂ FULMINANTĂ

Un control la distanță (pînă la 4 ani) a 22 bolnavi cu hepatită virală fulminantă, care au supraviețuit, au arătat că aceștia au făcut o vindecare completă, clinic și biochimic (87). Singura sechelă, în aceste cazuri, a fost persistența $HB_s$ într-un singur caz, în care puncția-biopsie hepatică a arătat mici leziuni. Ar rezulta deci, după acest studiu, că bolnavii recuperați din hepatita virală fulminantă nu dezvoltă hepatită cronică.

Un studiu similar de control la distanţă a foştilor bolnavi cu hepatită virală fulminantă se află în curs în Clinica I de boli infecţioase din Bucureşti.



Complexitatea patogenică a hepatitei virale fulminante, incomplet cunoscută, se reflectă şi în slaba eficienţă a terapiei actuale, cu numeroase încercări şi aspecte controversate, enumerate aici numai în mod rezumativ. O prezentare mai largă a problemei se găseşte în volumul *„Insuficienţa hepatică acută"* de *L. Păun* (88).

## BIBLIOGRAFIE


1. **Voiculescu M., Păun L.** — Stadiul actual şi perspective în tratamentul hepatitei virale. A 3-a Confer. naţ. de patol. infec., Bucureşti, 27—29.IX.1973 (în vol.).
2. **Sherlock Sheila** — Disease of the liver and biliary system, ed. a III-a, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1965.
3. **Voiculescu M., Russ M., Istodor N., Marinescu I. C., Duminică Al., Ioan Virginia, Păun L., Dună Fl., Ionescu Gh., Dinescu A.** — Contribuţii la profilaxia sechelelor hepatitei epidemice, Com. la a VI-a Sesiune ştiinţ. a I.M.F., Bucureşti, 18.XI.1960.
4. **Redeker A.** — Chronic hepatitis, Med. Clin. N. Amer., 1975, 59, 4, 863.
5. **Voiculescu M.** — Cum tratăm hepatita virală şi urmările ei, Ed. medicală, Bucureşti, 1967.
6. **Voiculescu M.** şi colab. — Tratamentul şi profilaxia comei hepatice în cursul hepatitei virale, Med. interna (Buc.), 1960, 5, 733.
7. **Lăzărescu V.** şi colab. — Începutul hepatitei cronice virale. Factori de cronicizare, Viaţa med., 1973, 17, 381.
8. **Popper H.** şi colab. — The social impact of liver disease, New Engl. J. Med., 1969, 281, 455.
9. **Chalmers T. C.** şi colab. — The treatment of acute infectious hepatitis. Controlled studies of the effects of diet, rest and physical reconditioning, J. clin. Invest., 1955, 34, 1 163.
10. **Nefzger M., Chalmers T. C.** — The treatment of acute infectious hepatitis, Amer. J. Med., 1963, 35, 299.
11. **Pîrvulescu M., Dumitrescu C.** — Le rôle diabetogène du régime sucré dans les infections pancreatotropes, Diabète (Le Raincy), 1961, 1, 62.
12. **Knick B.** şi colab. — Diätbehandlung bei Leberkrankheiten, Dtsch. med. Wschr., 1971, 96, 249.
13. **Sposito M., Albertini V.** — Le régime dans l'hépatite virale. Vieux prejugés sur la nocivité des graisses, Méd. et Hyg. (Genève), 1966, 721, 155.
14. **Boron P. C., Kuckharski** — The problem of fat content in dietetic treatment of virus hepatitis, Pol. Tyg. lek., 1974, 32, 1 385.
15. **Blum Myriam** — Contribuţii la studiul evoluţiei clinice funcţionale şi morfologice hepatice sub influenţa regimului alimentar în hepatita epidemică, Teză de doctorat, I.M.F., Iaşi, 1961.
16. **Păun L.** şi colab. — Contribuţii la studiul metabolismului hidroelectrolitic în forma comună a hepatitei virale, Viaţa med., 1964, 15, 1 041.
17. **Lange M.** — Historia icterorum epidemicroum, Nova Acta physico-med. Acad. Caesareae Leopoldino Carolinae nat. curiosorum, 1971, 8, 34, 133.
18. **Siede W.** — Therapie der akuten Hepatitis, Münch. med. Wschr., 1968, 36, 2 022.
19. **Bocârnea C., Rădulescu M., Istodor N.** — Sul trattamento dell'epatite virale con lisozima, Ter. Antibiot. Chemiot., 1970, 20, 86.
20. **Bagdasarov A. A.** şi colab. — (Experienţa administrării gammaglobulinei în boala Botkin), Sovetsk. Med., 1952, 2, 20.
21. **Alperin M. P.** — (Transfuzia de ser în hepatita parenchimatoasă), Klin. Med. (Mosk.), 1949, 2, 97.
22. **Stepaşkina K. I.** — Tratamentul hepatitei epidemice cu transfuzii de plasmă, Klin. Med. (Mosk.), 1951, 3, 84.
23. **Reed W.** şi colab. — Infusion of hepatitis-B antibody in antigen-positive chronic hepatitis, Lancet, 1973, II, 1 347.
24. **Ziegenfuss J.** — Immunotherapy for Au-Antigen assoc. hepatom, Lancet, 1973, I, 1 365.
25. **Feticu Magda** şi colab. — Proba de încărcare cu vitamina C în hepatita virală, Microbiologia (Buc.), 1973, 4, 333.
26. **Căruntu Verona, Perederi Lenţa, Dună Fl.** — Tratamentul cu „Heparegene" în

hepatita virală, Med. interna (Buc.), 1974, 3, 379.
27. Căruntu Verona și colab. — Produsul „Essentiale“ în terapia hepatitei epidemice, Med. interna (Buc.), 1973, 5, 573.
28. Fodor O. și colab. — L'effect thérapeutique de l'acid aspartique dans les affections hépatiques, Rev. int. Hépat., 1959, 2, 211.
29. Beloiu D. D. — Considerații metabolice în legătură cu rolul energogen al acidului aspartic, Viața med., 1964, 9, 577.
30. Timar Magda și colab. — Efficacity in experimental induced liber damage of natural polypeptide, Biochem. Pharmacol., 1969, 18, 2 278.
31. Voiculescu M., Căruntu Verona, Perederi Lența, Perederi S. — Experiment clinic al unui nou hepatotrop (FH 1) în hepatita virală acută, Com. Ses. științ. Spitalul „Colentina“, martie, 1977.
32. Selgrad P. — Klinische Erfahrungen mit Ornithin-alfa-keto-glutarat in der Behandlung beim Coma hepaticum, Materia med. Nordmark, 1974, 10, 323.
33. Chiosa L. și colab. — The protective action of N-acetyl and N-carbamyl derivate, of glutamic and aspartic acid, against ammonia intoxication, Biochem. Pharmacol., 1965, 14, 1 635.
34. Căruntu Verona, Voiculescu M., Pavlovici Maria — N-acetil-glutamatul de Na în tratamentul hiperamoniemiei din ciroza hepatică decompensată. Studiu comparativ clinic și de laborator cu ornitina, Arch. Un. Méd. Balk., 1977, 1—2 (ianuarie-aprilie).
35. Ducci H., Motlis J. — Hepatitis fulminante: recuperacion, Rev. med. Chil., 1951, 79, 590.
36. Ducci H., Katz R. — Cortisone, ACTH and antibiotics in the treatment of acute hepatitis in coma, Gastroenterology, 1952, 21, 357.
37. Ware A. J. și colab. — A controlled trial of steroid therapy in massive hepatitic necrosis, Amer. J. Gastroent., 1974, 62, 130.
38. Redeker A. G. și colab. — Randomization of corticosteroid therapy in fulminant hepatitis, New Engl. J. Med., 1976, 294, 728.
39. Gregory P. și colab. — Steroid therapy in severe viral hepatitis, New Engl. J. Med., 1976, 294, 681.
40. Mosley J. și colab. — Corticosteroid in fulminant hepatitis, New Engl. J. Med., 1976, 295, 899.
41. Ionescu R., Vasilescu V. — Aspecte ale tratamentului cu cortizon în hepatita epidemică, Viața med., 1966, 5, 315.
42. Lupașcu Gh. și colab. — Corticoterapia în formele grave de hepatită epidemică, Med. interna (Buc), 1953.
43. Căruntu Fl. — Corticoterapia intensă de scurtă durată în hepatita epidemică, Med. interna (Buc.), 1966, 18, 965.
44. Căruntu Fl., Angelescu C., Predoviciu Felicia — Corticoterapia alternantă scurtă la doze unice la 48 de ore în hepatita virală acută, Med. interna (Buc.), 1976, 3, 205.
45. Cachin M. și colab. — Le test aux corticoides dans le diagnostic des ictères, Sem. Hôp. Paris, 1963, 39, 1 119.
46. Wruble L. D. și colab. — Jaundice value of five day. Steroid test in differential diagnosis, J. Amer. med. Ass., 1966, 195, 184.
47. Heully F. și colab. — Corticoterapie et hépatite virale commune, Sem. Hôp. Paris. 1974, 50, 129.
48. Franche Maria și colab. — Corticoterapia hepatitei epidemice la diabetici, Med. interna (Buc.), 1960, 1, 55.
49. Haemmerli P. U. — Zur Frage der Steroidtherapie der akuten Hepatitis epidemica, Schweiz. med. Wschr., 1964, 94, 504.
50. Shaldon S., Sherlock Sheila — Surgery in acute hepatitis, Brit. med. J., 1957, II, 734.
51. Dick W. — Eine neue Behandlungsmethode des hepatozellulären Ikterus, Dtsch. med. Wschr., 1942, 47, 1 137.
52. Mallet-Guy P. și colab. — Documents nouveaux sur la neurectomie péri-artère hépatique dans le traitement des hépatitis, Mém. Acad. Chir., 1951, 77, 1 024.
53. Firică Th. și colab. — Neurectomia periarterială hepatică în icterele epidemice prelungite, Chirurgia (Buc.), 1962, 4, 493.
54. Constantinovici A. — Bazele fiziologice și indicațiile tratamentului chirurgical în hepatite, Viața med., 1951, 6, 333.
55. Firică Th. și colab. — Notre expérience sur le traitement chirurgical dans ictères par hépatite epid. prolongée, Lyon chir., 1963, 1, 52.
56. Pavel I. — Le traitement chirurgical de l'ictère épidemique, Arch. Mal. Appar. dig., 1956, 3, 124.
57. Stucke K. — Aktuelle Fragen der Leberchirurgie, Münch. med. Wschr., 1960, 19, 975.
58. Mainzer K. și colab. — Operative Ergebnisse bei intrahepatischen Cholestasen, Dtsch. med. Wschr., 1964, 1, 30.

59. **Scharschmidt B.** — Approaches to the management of fulminant hepatic failure, Med. Clin. N. Amer., 1975, 59, 927.
60. **Williams R.** — Treatment of fulminant hepatic failure, Brit. med. J., 1971, 1, 213.
61. **Maier K.** și colab. — Therapiemöglichkeiten bei fulminanter Hepatitis, Dtsch. med. Wschr., 1976, 28, 1 063.
62. **Woods F., Alberti M.** — Dangers of intravenous fructose, Lancet, 1974, II, 1 354.
63. **Agostini L.** și colab. — Faecal ammonia and pH during lactulose administration in man, Gut, 1972, 13, 859.
64. **Schenker St.** și colab. — Hepatic encephalopathy : curent status, Gastroenterology, 1974, 66, 121.
65. **Wilkinson S.** și colab. — Frequency and type of renal and electrolyte disorders in fulminant hepatic failure, Brit. med. J., 1974, I, 186.
66. **Williams S.** — Problems of fulminant hepatic failure, Brit. med. Bull., 1972, 28, 115.
67. **Flute P. T.** — Haemostasia in fulminant hepatic failure, Brit. med. J., 1971, I, 215.
68. **Gazzard B. G.** și colab. — Coagulation factor concentrate in the treatment of haemorrhagic diathesis of fulminant hepatic failure, Gut, 1974, 15, 993.
69. **Ware A. J.** și colab.—Cerebral oedema: a major complication of masive hepatic necrosis, Gastroenterology, 1971, 61, 887.
70. **Record O. C.** și colab. — Glycerol theraphy for cerebral oedema complication fulminant hepatic failure, Brit. med. J., 1975, II, 540.
71. **Ducci H., Katz R.** — Cortisone, ACTH and antibiotics in fulminant hepatitis, Gastroenterology, 1952, 21, 357.
72. **Voiculescu M., Păun L., Dancu I., Pavlovici Maria** — Exsanguinotransfuzia în tratamentul insuficienței hepatice acute severe în cursul heptitei virale, Med. interna (Buc.), 1973, 8, 981.
73. **Zacarias I.** — Treatment of hepatic coma with exchangetransfusion, Amer. J. Dis. Child., 1971, 122, 229.
74. **Redeker A., Yamahiro H.** — Controlled trial of exchange transfusion therapy in fulminant hepatitis, Lancet, 1973, I, 3.
75. **Lepore M., Martel A.** — Plasmapheresis with plasma exchange in hepatic coma, Ann. intern. Med., 1970, 72, 165.
76. **Sabin S., Merrit A.** — Treatment of hepatic coma by plasmapheresis and plasma infusion, Ann. intern. Med., 1968, 68, 1.
77. **Sandu L., Mușețeanu N.** — La plasmapherèse avec remplacement de plasma dans le traitement du coma hépatique, Anesth. Analg. Réanim., 1971, 6, 1 101.
78. **Gazzard B.** și colab. — Charcoal haemoperfusion in the treatment of fulminant hepatic failure, Lancet, 1974, I, 1 301.
79. **Williams R.** — Progress with an artificial liver, Lancet, 1974, II, 992.
80. **Czygan P.** și colab. — Therapiemöglichkeiten des endogenes Leberkomas, Zbl. inn. Med., 1975, 2, 1972.
81. **Morris Q.** și colab. — Exchangetransfusion treatment of fulminating canine virale hepatitis. The rôle of specific antiviral antibody, Gastroenterology, 1971, 61, 835.
82. **Gocke D. K.** — Fulminant hepatitis treated with serum containing antibody to Au-antigen, New Engl. J. Med., 1971, 284, 919.
83. **Bolte J.** și colab. — Zur Behandlung des akuten Leberversagens aus Virus B-hepatitis mit anti-$HB_s$ Ag Plasma, Zbl. inn. Med., 1974, 2, 63.
84. **Parkes** și colab. — Levodopa in hepatic coma, Lancet, 1970, II, 1 341.
85. **Sarrazin A.** și colab. — Traitement du coma hépatique par la L-dopa, Presse méd., 1971, 79, 2 226.
86. **Farivar M.** și colab. — Effect of insulin and glucagon on fulminant murine hepatitis, New Engl. J. Med., 1976, 295, 1 517.
87. **Karrountsis G.** și colab. — Longterm follow-up studies of patients surviving fulminant hepatitis, Gastroenterology, 1974, 67, 870.
88. **Păun L.** — Insuficiența hepatică acută, Ed. medicală, București, 1975.
89. **Greenberg H.** și colab. — Effect of the human leucocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis, New Engl. J. Med., 1976, 295, 517.





# SUPRAVEGHEREA VINDECĂRII HEPATITEI VIRALE (DISPENSARIZAREA)

Spre deosebire de alte boli infecțioase, hepatita virală are un *ritm de vindecare mult mai lent,* necesitînd — chiar în formele uzuale — o întrerupere a activității timp de 2—3 luni. După un calcul făcut de Institutul de Igienă din București, *durata medie a incapacității temporare de muncă* (pentru bolnavii de hepatită virală, adulți, din București) *a fost de 129,7 zile* (1). Formele prelungite de hepatită și hepatita la cei cu tare hepatice anterioare (alcoolici, subnutriți) necesită o durată și mai lungă. La cealală extremă, favorabilă, se situează hepatita virală la copil, al cărui potențial de regenerare hepatică este mult mai activ, și se desfășoară într-un ritm mai rapid, permițînd o reluare mai timpurie a activității școlare.

Constituie o noțiune notorie faptul că *vindecarea clinică a hepatitei virale nu coincide cu vindecarea reală,* biochimică și histologică, aceasta din urmă, îndeosebi, necesitînd în cazurile obișnuite cîteva luni, pentru perfectare. Din această cauză, hepatita virală necesită o lungă perioadă de supraveghere și control, clinic și de laborator, așa-zisa „dispensarizare“. În acest mod, hepatita virală ocupă o poziție unică printre bolile infecțioase, necesitînd un lung program de supraveghere și de control al vindecării, care pentru hepatita virală A poate să se întindă 6—12 luni, dar pentru hepatita virală B pînă la 2 ani (2).

Hepatita virală pune deci — în mod pertinent — necesitatea îngrijirii postspitalicești, efectuată fie ambulator, fie într-un regim sanatorial (în sanatorii sau în servicii de convalescență) și destinată să conducă, în cele mai bune condiții, la recuperarea fostului bolnav și reîncadrarea sa în muncă. Medicina de recuperare, — „cea de-a treia fază a medicinii“ — prezintă o deosebită importanță în cazul hepatitei virale, atît pentru viitorul bolnavului, cît și pentru interesul colectivității.

În acest scop, trebuie precizate și vor fi tratate în acest capitol următoarele noțiuni importante:

— particularități în aprecierea vindecării hepatitei virale;

— criterii de apreciere a vindecării;

— metodologia controlului vindecării;

— forme clinice cu probleme speciale de control;

— granița între acut și cronic în hepatita virală;

— conduita selectivă în reintegrarea în muncă a foştilor bolnavi.

## PARTICULARITĂŢI ÎN APRECIEREA VINDECĂRII HEPATITEI VIRALE

Pentru majoritatea bolilor infecţioase, criteriile pentru aprecierea vindecării sînt destul de precise şi uşor de evaluat. Aceasta este situaţia pentru rujeolă, scarlatină, febră tifoidă şi altele, a căror convalescenţă urmează ca o perioadă clară, de încheiere, a acestor boli cu caracter „ciclic".

În cazul hepatitei virale, stabilirea vindecării este mult mai dificil de apreciat pentru următoarele motive :

— regresia bolii este mult mai lungă, faţă de alte boli infecţioase, extinzîndu-se pentru unele cazuri chiar la 1—2 ani pînă la vindecare ;

— ţinînd seama de ritmul variat, cu care se produce vindecarea hepatitei virale, ca şi de potenţialul de cronicizare — des imprevizibil — fiecare caz trebuie urmărit cu atenţie o lungă perioadă de timp ;

— criteriile de apreciere a vindecării sînt mai complexe, necesitînd, pentru a se stabili graniţa între hepatita virală acută cu regresie lentă şi debutul cronicizării, o „baterie" de teste de laborator, inclusiv — uneori — examen histologic ;

— *evoluţia fiecărui caz este particulară şi greu previzibilă, în funcţie de factori genetici, insuficient cunoscuţi, de status-ul imunologic al fiecărui bolnav* (imunitatea umorală şi celulară, potenţialul autoimun). S-ar putea spune, că nu există nici un „tipar" unic, pentru fiecare caz de hepatită virală „mulajul" în care s-a turnat forma clinică nu se mai păstrează, fiecare alt caz de boală necesitînd alt mulaj, altă evoluţie. Din această cauză, în cazul hepatitei virale, problema vindecării nu se poate statua în general, ci se rezolvă pentru fiecare caz în parte.

Aceste dificultăţi ţin şi de faptul că nu se cunoaşte, încă, cu exactitate, ceea ce se denumeşte *istoria naturală a hepatitei virale,* care cuprinde atît evoluţia uzuală, cît şi diferitele forme clinice şi variante evolutive. Sînt astfel aspecte evolutive, care au fost individualizate numai în ultimii ani. Aceasta este situaţia, de exemplu, cu hepatita virală acută persistentă, forma clinică a hepatitei virale, în care boala se menţine, cu persistenţa aspectului biologic de hepatită virală acută, timp de 1—2 ani, urmată de vindecarea completă (fără trecerea în cronicizare) (3). Din această cauză, *elementul timp în aprecierea vindecării hepatitei virale* păstrează numai o valoare relativă. Vechea concepţie după care o hepatită virală, încă nevindecată după 6 luni, trebuie considerată cronică, nu mai rezistă astăzi, ţinînd seama că 5—20% dintre *hepatitele acute virale se vindecă după 1—2 ani, fără să treacă în stadiul de cronicizare,* aşa cum rezultă din controalele prelungite biochimice şi din examenul histologic (4).

Numai de cîţiva ani, dispunem de posibilitatea diferenţierii specifice a hepatitei virale B, prin decelarea antigenului $HB_s$(Au) sau a anticorpilor specifici. Or, aşa după cum am precizat în capitolele *11* şi *16*, există deosebiri esenţiale între evoluţia hepatitei virale A, faţă de cea a hepatitei virale B, aceasta din urmă avînd o evoluţie mult mai severă, un potenţial mai mare de cronicizare şi un prognostic mai rezervat. Amintim că, într-o cercetare efectuată în 1964, noi am constatat în lotul de hepatită virală cu incubaţie lungă (posttransfuzională) o rată de forme prelungite şi cronice de 36%, de aproape 4 ori mai mare faţă de un lot

Tabelul XXIII

**Situaţia comparativă, după 9 luni de control, a 2 loturi de cîte 50 de bolnavi (adulţi tineri) cu hepatită virală acută** (după *M. Voiculescu, M. Angelescu*, 1975) (2)

| | Vindecare % | Hepatite prelungite şi cronice % | Hepatită cronică agresivă % | Ciroză % | Media incapacităţii de muncă (zile) |
|---|---|---|---|---|---|
| I. Bolnavi de hepatită virală *fără* $AgHB_s$ | 94 | 6 | — | — | 76 |
| II. Bolnavi de hepatită virală *cu* $AgHB_s$ | 68* | 20 | 8 | 4 | 155 |

* Din care 12 % purtători de $AgHB_s$

comparativ de hepatită virală prezumabil de tip A (fără nici un incident de inoculare), în care aceste forme au constituit numai 10,7% din cazuri (5). În cercetări efectuate în Clinica I de boli infecţioase din Bucureşti, împreună cu *M. Angelescu* (2, 6, 7) am constatat, de asemenea, deosebiri accentuate. Astfel, *durata de spitalizare* a fost de 29,8 zile în lotul de hepatită virală B, faţă de 16,5 zile în lotul fără $HB_s$ Ag. De asemenea, am constatat în lotul cu hepatită B, faţă de celălalt lot, următoarele : o proporţie de 3,5/1, la formele prelungite şi severe, care au necesitat corticoterapie ; o proporţie de 2,5/1, privind valorile peste normal ale TGP la ieşirea din spital ; o proporţie de 3/1, privind bilirubinemia peste normal la ieşirea din spital ; o proporţie de 3,5/1, în ceea ce priveşte prezenţa sindromului clinic rezidual la externare. În total, media incapacităţii temporare de muncă, în lotul de hepatită fără $AgHB_s$ a fost de 76 de zile, faţă de 155 de zile, în lotul cu $AgHB_s$ urmărit 9 luni (tabelul XXIII). De observat că, într-un lot de 465 de bolnavi cu hepatită virală B, 46,3% au prezentat încă la externarea din spital antigenul $HB_s$ (purtători convalescenţi de $HB_s$), iar 90% dintre aceştia aveau valori ale TGP de peste 100 U.K. (2). *Hepatita virală de tip B trebuie deci privită cu mult mai multă circumspecţie în cadrul dispensarizării.*

Există apoi confuzii în unele statistici între diferenţierea sechelelor parenchimatoase ale hepatitei virale, de sindromul funcţional posthepatitic (tulburări digestive şi diskinezii biliare, în prezenţa unor biopsii normale ale parenchimului hepatic).

Numai de cîţiva ani, s-a căzut de acord pe plan internaţional asupra criteriilor de diagnostic pentru hepatita cronică şi a clasificării acesteia în cele 2 forme principale : *hepatita cronică persistentă* şi *hepatita cronică agresivă* (denumită „activă" de autorii americani). Desigur, diagnosticul de *hepatită cronică* trebuie pus cu acurateţă, folosindu-se şi biopsia hepatică (diagnostic de spital şi nu de ambulatoriu).

Criteriul *vîrstă* intervine obligatoriu în aprecierea evolutivităţii hepatitei virale, ţinînd seama că la copii şi la tineri evoluţia este mai frecvent favorabilă, decît la adulţi şi la vîrstnici. Sînt cunoscute observaţiile favorabile făcute de *Chalmers* (8) asupra evoluţiei favorabile a hepatitei virale pe un lot selectat, constituit din soldaţi tineri, aflaţi în repaus, ceea ce l-a făcut să considere inutil repausul la pat în hepatita vi-

rală. Într-o altă statistică însă, pe un lot de bolnavi în vîrstă de peste 40 de ani, *Clark* și colab. (9) au constatat sechele în 24,9% din cazuri (dintre care, sechele parenchimatoase în 12,6%) și o letalitate de 15%.

O altă dificultate, în aprecierea vindecării hepatitei virale, constă în cazurile cînd aceasta evoluează pe organisme tarate, cu hepatoză alcoolică, la bolnavi denutriți, la toxicomani, sau în hepatita posttransfuzională, la persoane operate sau cu alte suferințe preexistente.

Toți acești factori, după cum intervin în diferite statistici, au condus la aprecieri foarte variate ale ratei de vindecări, de la cele mai favorabile — 95,3%, după 12 luni (10) —, la cele mai pesimiste — 85% (1) sau chiar numai 66% (11).

## CRITERII DE APRECIERE A VINDECĂRII

Ținînd seama de factorii variabili de mai sus și de dificultățile amintite, criteriile de a aprecia *vindecarea hepatitei virale* sînt complexe și trebuie interpretate cu grijă și numai *în ansamblu,* nici unul, luat singur, neoferind siguranță.

a) *Criterii clinice:*

O *anamneză* bună (aprofundată, amănunțită) trebuie să cuprindă pe lîngă istoric, și tipul de nutriție, antecedentele infecțioase și toxice, ca și o anamneză genetică și profesională.

*Examenul clinic* trebuie să fie minuțios, pentru a decela subicterul sau icterul (absența acestora nu exclude, desigur, o evoluție dificilă), uneori sesizabil prin prurit sau prin urina mai închisă după efort (urobilinurie de efort !). *Astenia persistentă* constituie un simptom grav, ca și o serie de *simptome digestive:* flatulență, balonări abdominale și somnolență postprandială (digestie dificilă), anorexie. Trebuie sesizată *hepatomegalia* (mai ales a lobului stîng, care retrocedează mai lent), ca și hepatomegalia de efort. Atenție la așa-zisa „mică insuficiență hepatică“ (suficient de sugestivă însă ca să anunțe drama unei insuficiențe hepatice mari).

b) *Criterii de laborator:*

Din enormul număr de teste de laborator existente pentru aprecierea evoluției și vindecării hepatitei virale, se recurge în mod uzual la o „baterie“ de teste, strict necesare evaluării și totodată realizabile economic.

*Antigenul $HB_s$* (în cazul hepatitei virale B). Persistența $AgHB_s$ după 3 luni de la debutul bolii pune problema instalării unei hepatite cronice, sau, cel puțin, a stării de purtător de antigen aparent sănătos. În cazul cînd dispunem de un laborator dotat pentru cercetarea antigenului „*e*“, prezența acestui antigen și persistența lui anunță un proces de cronicizare (prognostic nefavorabil) (vezi cap. 6).

*Bilirubinemia* și *cercetarea urobilinogenului în urină* sînt teste uzuale.

Dintre *testele de citoliză* este indicat să recurgem la determinarea *transaminazei glutamicpiruvice* (TGP), test foarte sensibil (adevărat „seismograf“ al leziunii celulare hepatice). Creșterile mici chiar (între 40 și 100 U.K.) impun atenție, iar cele mai mari anunță o recădere sau o evoluție prelungită și ondulantă.

*Sideremia* crescută (valori normale 80—135 mcg%) este un semn revelator tot de citoliză și de evolutivitate.

*Testele de disproteinemie.* Din cele peste 300 de teste de disproteinemie cunoscute, sînt suficiente și de preferat, pentru orientarea noastră următoarele : *testul de turbiditate la*

*timol, testul la sulfat de zinc* (Kunkel) și, eventual, *reacția Takata-Ara*. Testul Kunkel are avantajul că modificările lui sînt concordante — în general — cu datele furnizate de electroforeza serică, încît (pentru motive economice) acesta poate servi și ca un triaj pentru efectuarea electroforezei, numai în cazul unui test Kunkel modificat. Trebuie amintit că testele de disproteinemie nu sînt nici caracteristice pentru hepatita virală și nici constante (fidele). Ele pot rămîne negative în 10—30% din cazurile de hepatită virală acută, iar unele hepatite cronice și ciroze se pot însoți de teste de disproteinemie normale. Alte teste de disproteinemie (Cross, sulfat de cadmiu, banda de coagulare Weltmann etc.) sînt fără valoare și desuete.

*Electroforeza proteinelor serice* constituie o metodă sensibilă, care reflectă tendința la cronicizare a hepatitei virale, prin două aspecte :

— scăderea albuminelor sub 50%, semn extrem de important, care exprimă o insuficientă putere de sinteză a albuminelor de către ficat, constituind un semnal de alarmă ! ;

— creșterea gammaglobulinelor peste 20% (25—30% și peste).

*Colesterolul* (total și esterificat) este scăzut, în caz de hepatită activă.

*Testul cu bromsulfaleină* (BSP) apreciază capacitatea funcțională a ficatului (probă de încărcare), fiind însă utilizabil numai în absența icterului. Se injectează 5 mg/kilocorp și după 45 de minute se determină cantitatea rămasă în sînge. O retenție de 5% reprezintă cifra maximă normală. *Clearance*-ul hepatic, cu BSP, superior testului uzual BSP, este însă mai laborios de executat. Desigur, testul BSP nu se face decît în condiții de spitalizare (atenție la reacții de sensibilizare brutale, șoc!).

*Testele de coagulare*. Concentrația în protrombină coborîtă sau cu răspuns slab sau negativ la administrarea de vitamină K, precum și scăderea ei în cursul evoluției, sînt semnificative pentru o evoluție gravă (acută sau cronică).

*Puncția-biopsie hepatică*, cu examenul histologic respectiv, constituie un criteriu de mare valoare în aprecierea vindecării hepatitei virale. În 20—30% din cazuri, *rezultatul examenului histologic evidențiază aspecte patologice, pe care examenul clinic și testele biochimice nu le-ar fi relevat* (vezi și cap. *10*). Ținînd seama însă și de unele erori posibile de tehnică (puncție, regiunea biopsiată), ca și de interpretarea uneori dificilă, nici acest examen nu are o valoare absolută *per se*, putînd crea erori în 5—17% din cazuri (12) sau — cel puțin — interpretări diferite, din partea mai multor morfopatologi.

## METODOLOGIA CONTROLULUI VINDECĂRII

*Ritmul examenelor* și *durata controlului* sînt în funcție de tipul de hepatită virală (A sau B) și de forma clinică. Pentru hepatita virală de tip A, durata poate fi extinsă pînă la 1 an (deși în imensa majoritate a cazurilor, vindecarea — inclusiv cea histologică — se perfectează în cîteva luni), dar pentru hepatita virală cu antigen $HB_s$, experiența noastră (2, 7), ca și a altor autori arată că trebuie extinsă pînă la 2 ani.

*În forma comună a hepatitei virale*, controalele clinice și de laborator trebuie efectuate, în următorul ritm (dacă nu survin alte incidente sau recăderi ale bolii) :

— *Primul control* clinic și de laborator se face la 2—3 săptămîni, după externarea din spital. Testele de laborator, care trebuie efectuate sînt : examenul de urină,

bilirubinemia, TGP (test de citoliză), două teste de disproteinemie (timol și sulfat de zinc), electroforeza serică și (la convalescenții de hepatită B) antigenul $HB_s$ iar — cînd este posibil — și antigenul „*e*".

În funcție de rezultate, se apreciază conduita în continuare : același regim și control în continuare sau alte recomandări, inclusiv analize suplimentare (fosfataza alcalină, colesterol, uree, glicemie, concentrația protrombinei, hemograma). Controlul prin BSP (pozitiv încă la 30% din convalescenți după 3 luni) indică pentru aceștia o atenție crescută (16).

— *Al 2-lea control* se face după 1 lună ; *al 3-lea control* — după 2 luni ; *al 4-lea control* — după 6 luni ; *al 5-lea control* — la 12 luni.

În al doilea an, se va continua controlul în cazurile limită și problemă.

Examenele de laborator, propuse mai sus *sînt minimale*, indispensabile și realizabile practic. Controlul foștilor bolnavi se poate face însă și mai complex, pe baza unor fișe de control medical, care însă cu cît conțin mai multe date cu atît sînt mai greu de întreținut. Astfel de fișe pot fi instituite în cabinete speciale de hepatologie, așa cum a arătat experiența mai multor specialiști (13).

## FORME CLINICE CU PROBLEME SPECIALE DE CONTROL

Spre deosebire de forma comună, pentru care supravegherea vindecării este simplă, există forme clinice, care necesită un alt ritm de control, mai multe teste de laborator și adesea respitalizare. Acestea sînt următoarele :

*Hepatita virală acută persistentă.* În această formă, care reprezintă 10—12% din totalul cazurilor de hepatită virală, vindecarea se produce lent, în decurs de 1, chiar 2 ani, așa cum au arătat diferiți autori (3, 14), precum și observațiile noastre în Spitalul de boli infecțioase „Colentina". Astfel, *Dediu* (10), într-o serie de 100 bolnavi cu hepatită virală urmăriți clinic, biochimic și în mare parte histologic, a constatat : la 3 luni de la începutul bolii — o vindecare în 74,4% din cazuri ; la 12 luni de la începutul bolii — o vindecare în 95,3% din cazuri.

Rezultă, deci, că aproape 20% din convalescenții care mai prezentau anormalități la 3 luni, s-au vindecat în decurs de 1 an.

Tabloul de hepatită virală acută persistentă, pentru a fi diferențiat de alte forme clinice prelungite, necesită examenul histologic (internare în spital).

*Hepatita virală peste o hepatopatie preexistentă.* Astfel de probleme apar cînd hepatita virală a survenit la bolnavi, care prezintă anumite suferințe hepatice anterioare sau asociații morbide, ca de exemplu :

— ficat alcoolic (steatoză hepatică preexistentă) ;

— stare de subnutriție prelungită cu leziuni hepatice ;

— variate hepatopatii cronice, peste care a survenit o hepatită virală (de ex., posttransfuzională) ;

— hepatite cronice de alte etiologii (tuberculoză, bruceloză etc.) ;

— hepatite medicamentoase (colestatice, toxice, alergice).

Astfel de cazuri necesită examene suplimentare și spitalizare pentru un mai bun control și evaluare.

*Hepatita virală de tip B.* Supravegherea hepatitei cu antigen $HB_s$ prezent pune probleme mult mai dificile, necesitînd un control mult mai atent și mai îndelungat, pînă la 2 ani, și nu rareori reinternări în spital.

Această conduită este justificată de evoluţia particulară a acestei hepatite virale, care prezintă o serie de particularităţi.

— Hepatita virală B prezintă o durată mult mai lungă faţă de hepatita virală A (2, 7). În multe cazuri, testele de citoliză rămîn pozitive timp de peste 6 luni.

— Evoluţia hepatitei virale B, urmărită timp de 9 luni, a arătat într-un lot de hepatită urmărit de noi (tabelul XXIII) o rată de vindecare de numai 68% (dintre care 12% purtători aparent sănătoşi de $HB_s$), faţă de o rată de 94% vindecări în lotul fără antigen $HB_s$.

— Formele prelungite şi cronice au survenit în 28% din cazuri, iar cirozele precoce în 4% din cazuri, faţă de numai 6% hepatite prelungite şi cronice în lotul fără antigen. Trecerea în hepatită cronică agresivă a fost observată de alţi autori în 7% din cazuri, faţă de 0,6% în hepatita virală A (15), iar în cazurile noastre de hepatită B acest proces a survenit de 8 ori mai frecvent faţă de hepatita fără antigen $HB_s$ (2, 7).

— Cazurile de hepatită cu antigen H , (care pot constitui chiar 46% din convalescenţii cu hepatită de tip B externaţi din spital) pun şi *probleme epidemiologice*, fiind contagioşi prin sîngele şi saliva lor, mai ales în familie, dar şi în cabinetele din policlinici (dacă nu se respectă măsurile de sterilizare). Astfel de pacienţi trebuie instruiţi pentru riscul de contagiune, pe care îl prezintă pentru ceilalţi membri ai familiei şi asupra măsurilor profilactice necesare.

*Cazurile cu potenţial de cronicizare.* Descoperirea precoce a unor astfel de cazuri, care nu este deloc uşoară şi totuşi atît de necesară, va fi examinată în subcapitolul următor.

## GRANIŢA DINTRE ACUT ŞI CRONIC ÎN HEPATITA VIRALĂ

Criteriile clinice, biochimice şi morfologice ale hepatitei cronice au fost bine precizate în ultimii ani, realizîndu-se un acord internaţional asupra lor, cît şi asupra clasificării hepatitei cronice în cele 2 forme principale: *hepatita cronică persistentă* şi *hepatita cronică agresivă* (sau „activă" pentru autorii din S.U.A.) (17).

*Dificultăţi.* Ceea ce este mai dificil de precizat, mai ales pentru fiecare caz, este stabilirea *debutului real al hepatitei cronice.* Semnificaţia unui diagnostic precoce în orice hepatopatie cronică trebuie înţeleasă bine în practică, cea mai frecventă eroare fiind întîrzierea şi autoliniştirea cu aşa-zisa „mica insuficienţă hepatică". Or, din moment ce stabilim semne de insuficienţă hepatică, oricît de minore ar fi ele, rezultă după datele de fiziologie, că 4/5 din celulele hepatice sînt deja afectate (18). Din momentul suspectării unei simptomatologii cît de minore, o explorare completă hepatică se impune.

Nu pot fi trecute cu vederea şi dificultăţile obiective ale diagnosticului clinic precoce, ţinînd seama că multe cazuri de hepatopatie cronică evoluează clinic tăcut sau cu o simptomatologie nesugestivă („astenie nervoasă"), iar aprox. 1/3 din ciroze se descoperă numai incidental, printr-o complicaţie, sau la necropsie.

Aceste dificultăţi clinice trebuie totuşi depăşite, deoarece — aşa cum se exprimă *Waldenström* — *„hepatita este absentă numai pentru acela care nu o caută".*

Dintre testele de laborator, unele de uz frecvent, ca cele de disproteinemie, sînt printre cel mai puţin reprezentative pentru procesul de cronicizare. Astfel, după *Nicolaescu*

și *Stoiculescu,* într-un studiu cu control histologic, testele de disproteinemie au fost pozitive *numai la 33%* *din cazurile de hepatită cronică dovedită histologic* (19).

Este evident că numai un *complex* de examene și teste de laborator pot surprinde, prin controale regulate, instalarea unei hepatite cronice, la granița dintre acut și cronic în evoluția hepatitei virale (20, 21).

*Criterii.* În mod sintetic, unii autori, ca *Galbraith* (22), consideră suficiente pentru diagnosticul de hepatită cronică următoarele criterii :

— un istoric de hepatită virală acută de cel puțin 3 luni ;

— un test de citoliză cu valori cel puțin duble față de normal ;

— un nivel de gammaglobuline dublu decît cel normal ;

— examen histologic pozitiv prin puncție-biopsie hepatică ;

— antigen $HB_s$ prezent, în caz de hepatită tip B.

Elementul *timp* are numai o valoare relativă, pentru motivele arătate mai înainte (10—20% vindecări în primul an, fără trecere în cronicizare) ; de asemenea, cronicizarea ca și trecerea în ciroză poate începe mai repede.

*Simptomele clinice,* înregistrate atent și care au o valoare predictivă sînt : subicter ori icter, accentuat după efort, hepatomegalie de efort, consistența crescută a ficatului, astenie persistentă, somnolență și balonare postprandială, anorexie.

*Testele biochimice* trebuie efectuate „în baterie", nici unul luat singur nefiind suficient pentru diagnostic. *Testele de citoliză* — TGP, TGO și sideremia — cu valori crescute, relevează proces încă activ, dar nu certifică o cronicizare. Modificări persistente și în creștere ale testelor de disproteinemie (testul de turbiditate la timol, testul cu sulfat de zinc) au o valoare diagnostică, cînd sînt pozitive. Așa cum am amintit, ele pot fi însă uneori normale în prezența unei hepatite cronice ori ciroze (19). Electroforeza serică este o metodă mai sensibilă în anunțarea cronicizării, atît prin creșterea gammaglobulinelor, cît mai ales prin scăderea albuminelor (sub 50%, semn de gravitate).

*Testul cu BSP* este foarte util, pentru o apreciere funcțională, avînd o valoare predictivă (16).

*Testele imunologice,* care explorează reactivitatea imunitară a bolnavului (imunitatea celulară și umorală) pot semnala deficiențe sau anormalități și pot anunța din timp un proces de cronicizare. În practică, este util să se cerceteze și *posibilitatea unui mecanism autoimun* prin cercetarea de autoanticorpi (antinucleari, antimitocondriali și anti-fibră musculară netedă). Această „triadă" de indicatori autoimuni nu sînt specifici pentru țesutul hepatic, dar sînt *martori ai unei stări autoimune a organismului,* putînd avea un caracter familial.

Depistarea unor anumiți *factori genetici,* predispozanți pentru cronicizare, poate avea o valoare predictivă (vezi cap. 9).

*Persistența antigenului $HB_s$ timp de peste 3 luni de la începutul bolii* (în cazul hepatitei B) anunță, cel puțin, o viitoare stare de „purtător" aparent sănătos sau o tendință la cronicizare. Importanța duratei antigenemiei $HB_s$ (ca și persistența antigenului „e"), în relație cu anumite aspecte clinico-biologice, cu rol predictiv, au fost subliniate de noi (2), ca și de alți autori (23, 24).

*Examenul histologic* prin puncție-biopsie hepatică constituie o metodă indispensabilă pentru precizarea procesului de cronicizare, a gradului respectiv și a formei clinice : persistentă sau agresivă. Nu se poate admite cercetarea unei hepatite cu potențial de

cronicizare fără o biopsie hepatică ! (vezi și cap. *10*).

*Alte examene paraclinice* ca : laparoscopia, scintigrafia hepatică și splenică, la nevoie, chiar laparotomia, sînt metode de valoare recunoscută, dar mai laborioase și mai puțin indicate pentru o depistare precoce „la granița dintre acut și cronic".

*În concluzie*, conduita practică constă dintr-o observație sistematică a convalescentului de hepatită virală, printr-un complex de examene și teste, aplicate și judecate împreună și ținînd seama că nici un criteriu, luat singur, nu poate conferi siguranța necesară diagnozei.

## CONDUITA SELECTIVĂ ÎN REINTEGRAREA ÎN MUNCĂ A FOȘTILOR BOLNAVI

Reintegrarea în muncă a foștilor bolnavi de hepatită virală se rezolvă mai simplu, pe baza criteriilor amintite, la copii, adolescenți și adulți tineri, fără tare hepatice anterioare și mai ales în cazul hepatitei virale de tip A. În general, în astfel de cazuri, durata repausului după ieșirea din spital se apreciază la dublul duratei perioadei acute a bolii. Desigur, reluarea activității se face cu prudență, cu evitarea eforturilor suplimentare, și cu indicația controlului clinic și de laborator la intervale regulate.

Există numeroase studii, din care rezultă că o apreciere justă a concediului de refacere și respectarea integrală a acestuia au contribuit la prevenirea unei rate mai mari de cronicizări și, implicit, la reducerea numărului de zile pierdute prin incapacitate temporară de muncă.

Probleme mai grele pun bolnavii cu hepatită virală de tip B, a căror durată de incapacitate temporară de muncă este dublă față de hepatita virală A : 155 de zile, față de 76 zile (tabelul XXIII). Tot astfel, cei cu hepatopatii cronice anterioare recuperează greu. Toți convalescenții, la care examenul clinic și testele de laborator anunță un proces de cronicizare (după valoarea „predictivă" a testelor propuse), trebuie luați în atenție deosebită și tratați în consecință.

În astfel de cazuri, se recurge la o *conduită terapeutică selectivă și individualizată*, în funcție de : forma clinică, perspectiva evolutivă, gradul de responsabilitate și de cooperare ale bolnavului.

Soluțiile sînt multiple și trebuie alese individual :

— îngrijire și control ambulatorii prin policlinică ;

— îngrijire într-un spital sau sanatoriu de convalescenți (sanatorii post-cură pentru hepatită) ;

— reintegrarea în spital (clinică), pentru cazurile care necesită examene suplimentare și observație specială (probleme de diagnostic, hepatită cronică agresivă, complicații).

În nici un caz, nu poate fi vorba de o reluare a activității atît timp cît există simptome clinice și de laborator de activitate a hepatitei : astenie, hepatomegalie de efort, subicter, teste de citoliză pozitive, electroforeză mult modificată.

Conduita în astfel de cazuri trebuie statuată în colaborare cu un spital de specialitate, pentru precizarea formei clinice și a prognosticului apropiat și îndepărtat al bolnavului și, în funcție de aceste statuări, se va acorda un concediu prelungit sau o pensionare temporară.

Convalescenții cu tulburări funcționale (sindromul funcțional post-hepatitic), dar fără substrat obiectiv, care de obicei ajung și la o „hepatofobie", trebuie încurajați și integrați rapid în activitate.

Situația bolnavilor cu hepatită cronică persistentă, tratați suficient

timp, trebuie evaluată de la caz la caz, permiţîndu-se o activitate fără exagerări.

Bolnavii cu hepatită cronică agresivă trebuie obligatoriu pensionaţi şi trataţi cu cure prelungite de imunosupresive (Imuran + *Prednison*).

## BIBLIOGRAFIE


1. **Drăguşanu C., Săulescu Vl.** şi colab. — Studiul social-economic al hepatitei virale. Ses. ştiinţifică (1973) a Instit. de Igienă şi sănătate publică, Bucureşti.
2. **Voiculescu M., Angelescu M.** — Unele aspecte ale metodologiei dispensarizării convalescenţilor de hepatită virală de tip B, Com. la Consf. „Dispensarizarea hepatitei virale", U.S.S.M., Fil. Braşov, 7.VI.1975.
3. **Gallagher N., Goulston S.** — Persistent acute viral hepatitis, Brit. med. J., 1962, 1, 906.
4. **Dediu Şt.** şi colab. — Hepatită virală prelungită. Modalităţi de evoluţie şi prognostic, Med. internă (Buc.), 1974, 5, 611.
5. **Voiculescu M.** şi colab. — Relaţii posibile între tipul etiologic de hepatită virotică şi sechelele hepatitei, Med. internă (Buc.), 1964, 7, 783.
6. **Voiculescu M., Angelescu M.** — Particularităţi epidemiologice şi clinice ale hepatitei de tip B faţă de hepatita de tip A, Viaţa med., 1975, 3, 4.
7. **Angelescu M., Voiculescu M.** şi colab. — Potenţialul de cronicizare a hepatitei B, comparativ cu hepatita fără antigen $HB_s$, Com. Soc. de patol. infecţ., U.S.S.M., Bucureşti, 24.X.1975.
8. **Chalmers T.** şi colab. — The treatment of acute infectious hepatitis, J. clin. Invest., 1955, 34, 1 163.
9. **Clark W. H.** şi colab. — Amer. J. trop. Med. Hyg., 1960, 9, 639.
10. **Dediu Şt.** — Hepatite acute icterigene, Ed. medicală, Bucureşti, 1968.
11. **Winship D. H.** şi colab. — Viral hepatitis. Experience in a general hospital, Sth med. J., 1961, 54, 978.
12. **Sarvan B., Broichen H.** — Leberkrankungen in Spiegel der Leberblindpunktion, Dtsch. med. Wschr., 1970, 95, 105.
13. *** — Dispensarizarea în hepatita virală, U.S.S.M., Braşov, 7.VI.1975.
14. **Peters L.** — Viral hepatitis : a pathological spectrum, Amer. med. Sci., 1975, 270, 17.
15. **Chiaramante M.** şi colab. — Observations on acute phase and follow-up of similar series of cases of HBAg positive and negative hepatitis, Rend. Gastroent., 1974, 6, 1.
16. **Vâţă Alla** şi colab. — Testul cu BSP în perioada de convalescenţă a hepatitei epidemice, Rev. med.-chir., Iaşi, 1962, 66, 347.
17. **De Groote J.** şi colab. — Classification of chronic hepatitis, Lancet, 1968, II, 626.
18. **Bollman S.** — În : „Bolile ficatului" (sub red. L. Schiff trad.), Ed. medicală, Bucureşti, 1966.
19. **Nicolaescu P., Stoiculescu P.** — Prevenirea invalidării şi reabilitarea bolnavilor cronici digestivi, Al II-lea Congres naţ. de gastroent., Bucureşti, 9—11.XI.1971. (masă rotundă).
20. *** — Graniţa între acut şi cronic în evoluţia hepatitei, confruntări clinico-funcţionale, Secţ. gastroent., U.S.S.M., Fil. Bucureşti, 15.XI.1974.
21. **Voiculescu M.** — Graniţa între acut şi cronic în hepatita virală, Viaţa med., 1974 (decembrie), 6.
22. **Gallbraith M.** şi colab. — Histocompatibility antigens in active chronic hepatitis, Brit. med. J., 1974, 3, 604.
23. **Cepănaru Sanda** — Incidenţa şi durata antigenemiei $HH_s$ în hepatita virală, Consf. „Dispensarizarea în hepatita virală", U.S.S.M., Fil. Braşov, 7.VI.1975.
24. **Cepănaru R., Cepănaru Sanda** — Aspecte clinico-biologice ale hepatitei virale cu antigen $HB_s$, Ibid.

27

# ASPECTE ECONOMICE ALE HEPATITEI VIRALE

Este evident că, în lupta împotriva hepatitei virale, *numai protecția sănătății* poate să constituie, singură, justificarea tuturor acțiunilor profilactice. După cum se știe, însă, toate problemele ocrotirii sănătății prezintă și aspecte economice, constituind astăzi o nouă disciplină : *economia sanitară*, recunoscută și predată în facultățile de medicină și necesară de a fi cunoscută de orice medic (1). Evaluarea impactului economic la fiecare boală, ca și analizele de cost-beneficiu și mai ales cost-eficiență ale măsurilor sanitare, intră din ce în ce mai mult în atenția organelor de sănătate publică.

Hepatita virală, prin marea ei incidență, prin durata evoluției și prin frecventele urmări și sechele, ridică importante probleme economice. Se vorbește tot mai mult, în toate țările, de „impactul economic al hepatitei" virale, iar oficiul regional pentru Europa al O.M.S. a inclus în tematica grupului de experți în hepatită virală, reuniți la București între 25 și 29 august 1975 și problema „Aspecte economice ale hepatitei virale A și B" (2), recomandînd o serie de soluții (6).

## COSTUL ECONOMIC AL HEPATITEI VIRALE

Puține lucrări s-au ocupat de această problemă. În S.U.A., după *Tolsma* și *Bryan* (7), costul economic — direct și indirect — al hepatitei virale *a fost evaluat pentru anul 1970 la 650 de milioane dolari*.

În R.D. Germană, pierderile economice, determinate de hepatita virală, calculate numai pe baza ajutorului de boală și a costului spitalizării, depășesc 3 000 de mărci pentru fiecare bolnav (3).

În țara noastră, după un studiu din 1973 al Institutului de igienă din București (8), rezultă următoarele aspecte economice ale hepatitei virale :

— durata medie a incapacității temporare de muncă prin hepatită virală este de 129,7 zile/persoană ;

— hepatita virală ocupă locul 15, printre cele 300 de cauze de boală, care au condus la incapacitate temporară de muncă ; în cadrul bolilor transmisibile din grupa A, hepatita virală determină o pondere de peste 80% din concediile medicale ;

— hepatita cronică, în mare parte rezultat al hepatitei virale, a reprezentat în 1971, pentru București, 4,8% din totalul cauzelor de invaliditate, situîndu-se la același nivel cu tuberculoza ;

— costul mediu al unui caz de hepatită virală în 1971 reprezintă 34 800 lei.

Dintre cele 2 forme de hepatită virală, hepatita de tip B este responsabilă de un mai mare impact economic. După cum a arătat studiul nostru, împreună cu *M. Angelescu* (4), *media duratei incapacității temporare de muncă pentru hepatita virală de tip B este de 155 de zile, față de 76 de zile pentru hepatita A.*

Unii economiști au ridicat problema costului spitalizării tuturor cazurilor de hepatită virală, în comparație cu asistența acestora la domiciliu, soluție care riscă însă pe lîngă răspîndirea infecției (nu numai pentru hepatita A, dar și pentru hepatita B) și un control insuficient al vindecării.

Se ridică, de asemenea, problema asigurării unei mai bune dispensarizări, prin trecerea convalescenților din spitale în sanatorii de convalescență (post-cură), ceea ce ar asigura un mai bun control al vindecării, cu un cost mai redus față de spitalizarea prelungită.

Se pune, de asemenea, problema — medicală și economică — a spitalizării hepatitei cronice : cît timp și în ce condiții.

Riscul hepatitei virale cu caracter profesional ridică, de asemenea, aspecte economice și de protecție a muncii, ca și riscul hepatitei posttransfuzionale.

Hepatita virală se situează astfel, printre bolile infecțioase, ca o boală cu grave consecințe nu numai pentru sănătatea populației, dar și economice.

### EVALUAREA EFICIENȚEI PREVENTIVE ȘI ECONOMICE A SOLUȚIILOR PROFILACTICE ÎN UZ

Pînă la introducerea unui vaccin antihepatitic (în prezent în curs de experimentare), în profilaxia hepatitei virale, s-au încercat diferite soluții profilactice, în cadrul unor programe de supraveghere și combatere. Evaluarea diferitelor măsuri preventive în cadrul unui program, este deosebit de instructivă (5).

Apare însă deosebit de util de a se efectua, odată cu studiul eficienței preventive a fiecărei măsuri profilactice experimentale, și o analiză cost-beneficiu și cost-eficiență a acțiunii respective. În acest scop, se recomandă ca epidemiologul să colaboreze cu economistul în asemenea analize. Astfel de studii sînt însă foarte rare, deși ar fi deosebit de binevenite. Spre exemplu, în profilaxia de masă cu gammaglobuline a hepatitei virale, ar trebui să se știe nu numai valoarea preventivă și eventuale efecte biologice secundare ale acestei acțiuni, dar și costul prevenirii fiecărui caz, față de costul întregii acțiuni întreprinse. Cercetările de pînă acum ridică numeroase puncte de întrebare și rețineri față de profilaxia „de masă“ în legătură cu :

— efecte posibile de „mascare“ clinică a unor cazuri, care ar scăpa controlului clinic și epidemiologic ;

— efecte biologice secundare imprevizibile ;

— costul ridicat al acțiunii.

Pentru aceste motive, *indicațiile actuale ale profilaxiei* cu gammaglobuline a hepatitei virale sînt acceptate numai pentru anumite grupe de personal cu risc crescut :

a) *personalul medico-sanitar*, expus în mod deosebit la contactul cu sîngele (centre de recoltat sînge, centre de hemodializă etc.) ;

b) protecția (temporară) a unor colectivități închise ;

c) persoane care merg în regiuni hiperendemice.

În studiul efectuat de *Ionescu* (5), profilaxia cu gammaglobuline pe

555 079 copii, în decurs de 5 ani, a arătat un grad de protecție (0,25% hepatită, față de 0,50% hepatită la lotul martor), dar autorul exprimă rezerve asupra eficienței acțiunii, remarcînd și efectul secundar de împiedicare a vizualizării hepatitei virale sub administrarea de gammaglobuline.

Orice măsură privind profilaxia hepatitei posttransfuzionale este binevenită. Dar alegerea, între diferite măsuri, sau a tehnicilor care asigură aceste măsuri, în funcție de costul economic, se impune totdeauna. Astfel, între două teste foarte sensibile, pentru decelarea antigenului $HB_s$ la donatorii de sînge, s-a preferat hemaglutinarea pasivă inversă (recomandată de O.M.S., 1975), față de testul radioimun, mult mai costisitor. În unele țări, depistarea actuală nu se poate face însă decît cu contraimunelectroforeză.

Evaluarea măsurilor de prevenire a hepatitei posttransfuzionale, pe o perioadă de 10 ani în București, a arătat eficiența măsurilor respective prin scăderea hepatitei posttransfuzionale, de la o proporție de 8,27% din totalul cazurilor de hepatită în 1959 la 2,6%, în 1969—1971 (5).

## SUGESTII PENTRU CERCETĂRI VIITOARE

Față de importantele consecințe pentru sănătate și totodată economice ale hepatitei virale, apare extrem de necesar să se efectueze cercetări cu caracter economic (recomandate și de O.M.S.) de genul următor :

— costul economic al hepatitei virale ;

— standardizarea metodologiei de evaluare ;

— studiul economic al programelor de prevenire, separat pentru hepatita A și pentru hepatita B, pe baza cost-beneficiu și cost-eficiență a diferitelor măsuri profilactice preconizate (2) ;

— studiul economic al dispensarizării hepatitei virale în diferite variante, pentru aprecierea programului cel mai eficient medical și totodată cu cele mai favorabile consecințe economice.

## BIBLIOGRAFIE


1. **Voiculescu M.** — Economia sanitară in formarea și activitatea medicului, Viața med., 1976, 10.
2. **Zöllner H.** — Economic aspects of hepatitis A and B ; Working group on viral hepatitis Bucharest, 25—29.VIII.1975 (W.H.O. Reg. Office for Europe).
3. **Geiler W.** și colab. — Zur Epidemiologie der Virus-Hepatitis als Berufserkrankung, Dtsch. Gesundh. Wes., 1970, 43, 2 048.
4. **Voiculescu M., Angelescu M.** — Unele aspecte ale metodologiei dispensarizării convalescenților de hepatită virală de tip B, Com. Consf. „Dispensarizarea în hepatita virală“, U.S.S.M. Fil., Brașov, 7.VI.1975.
5. **Ionescu Tr., Voiculescu M.** — Hepatita epidemică : problematică, evaluare și program de supraveghere epidemiologică, Viața med., 1975, 3, 4.
6. *** — L'hépatite virale. Rapport d'un groupe de travail, Bucarest, 25—29 august 1975. Bug. Reg. Sur. O.M.S.
7. **Tolsma D., Bryan J.** — The economic impact of viral hepatitis in the United States. Publ. Health Rep., 1976, 91, 349.
8. **Drăgușanu C., Săulescu Vl.** și colab. — Studiul social-economic al hepatitei virale, Ses. științifică (1973) a Institutului de Igienă și sănătate publică, București.
9. **Drăgușanu C.** — Prețul vieții umane în analiza social-economică a hepatitei virale. Viitorul Social, 1973, 4.

# 28

# EPIDEMIOLOGIA HEPATITEI VIRALE

*Hepatita virală*, boală infecțioasă, epidemică și endemică, este răspîndită pe tot globul, fiind recunoscută, prin extinderea și multiplele ei consecințe, ca o gravă problemă de sănătate publică. Sub termenul generic de ***hepatită virală*** (recomandat de O.M.S., în locul altor variate denumiri) se înțeleg 2 sau probabil chiar 3 tipuri de hepatită virală :

— hepatita virală de tip A (hepatita epidemică, hepatita cu incubație scurtă) ;

— hepatita virală de tip B (hepatita serică, hepatita cu incubație lungă) ;

— hepatita virală tip C (hepatita „non-A, non-B"), care este cea mai recent cunoscută, formînd majoritatea hepatitelor posttransfuzionale actuale, cu o incubație intermediară față de celelalte două hepatite (între 4—9 săptămîni), determinată de un virus deosebit, în curs de identificare.

Dezvoltarea în continuare a unor tehnici de diagnostic specific vor permite să se treacă treptat la identificarea și la declararea separată a acestor tipuri de hepatită virală.

## EPIDEMIOLOGIE GENERALĂ

Hepatita virală, înțeleasă *lato sensu*, așa cum se declară și apare în statisticile tuturor țărilor, este una din cele mai răspîndite boli infecțioase, în toate regiunile pe glob. După cum s-a arătat în cap. 2 (*„Istoricul hepatitei virale"*), hepatita virală nu este o boală nouă, putînd fi recunoscută în descrieri din cele mai vechi, mai ales în forma epidemică. În cursul acestui secol, hepatita virală s-a răspîndit și mai mult, dar — în același timp — este și mai bine identificată și înregistrată, ceea ce a permis obținerea unei imagini mai reale asupra morbidității prin această boală și a importanței pe care o are ca problemă de sănătate publică.

Prima țară, care a introdus (în 1928) declarația obligatorie a hepatitei virale, a fost Danemarca (care

*Tabelul XXIV*

**Lista cîtorva țări în care declarația hepatitei virale este obligatorie** (cu specificarea anului în care s-a introdus această decizie)

| | |
|---|---|
| Danemarca | 1928 |
| Suedia | 1931 |
| Norvegia | 1942 |
| Cehoslovacia | 1950 |
| Ungaria | 1950 |
| România | 1951 |
| S.U.A. | 1952 |
| R. D. Germană | 1955 |
| R.F. Germania | 1952 |

întreține de atunci curba epidemică a bolii), urmată de alte țări, menționate în tabelul XXIV.

## MORBIDITATE

În majoritatea țărilor, hepatita virală se situează, ca morbiditate, în rangul primelor boli infecțioase, care se declară. Astfel, în S.U.A., după *Deinhardt* (1), hepatita virală se află pe locul 4, după gonoree, varicelă și oreion, pe lista bolilor infecțioase. Deși anual se declară, în S.U.A., între 40 000 și 50 000 de cazuri de hepatită A și 8 000—10 000 de cazuri de hepatită B, specialiștii de acolo consideră că aceste cifre trebuie multiplicate cu 5, pentru a obține o mai corectă incidență a bolii clinice (1). După *Chalmers* (2), numărul real al cazurilor de hepatită virală pe an, în S.U.A., ar fi de 300 000, morbiditatea reală situîndu-se la 120/100 000 de locuitori (față de cea oficială declarată de 35,7$^0/_{0000}$). Cauzele acestei declarări parțiale (15—25% din totalul cazurilor) rezidă în sistemul declarării voluntare (și nu obligatorii) și în teama medicilor de implicațiile declarării unor cazuri.

Aceeași situație se constată și în țările din vestul Europei unde declararea bolii este lăsată *ad libitum.* Dacă se calculează morbiditatea în funcție de decesele declarate prin hepatita virală, morbiditatea prin hepatită virală în aceste țări depășește cifra de 200/100 000 de locuitori.

În țările din estul Europei, unde hepatita virală este o boală de declarare obligatorie, se înregistrează o situație mai corectă a morbidității prin hepatită. Astfel, după datele cele mai recente (1974), morbiditatea prin hepatita virală este următoarea (la 100 000 de locuitori) : în Polonia — 219,9 ; în Jugoslavia — 162,2 ; în Cehoslovacia — 113, în Bulgaria — 92,6. În anii precedenți (1952—1974)

*Tabelul XXV*

**Morbiditatea prin hepatita virală (la 100 000 de locuitori) în cîteva țări europene în 1975** (comparată cu morbiditatea maximă între anii 1953 și 1973). În parte după O.M.S. **Rapp. de statistiques sanitaires mondiales,** 1976, vol. 29.

| Țara | Morbidtatea în 1975 | Morbiditatea maximă între 1953 și 1973 |
|---|---|---|
| Anglia | 8,6 | 48,3 (1969) |
| Austria | 30 | 72,5 (1963) |
| Belgia | 9,8 | |
| Cehoslovacia | 113 | |
| Danemarca | 20 | 119,7 (1956) |
| Elveția | 8,2 | 20 |
| Finlanda | 2,8 | 150 (1956) |
| Franța | 7,7 | |
| R. D. Germană | 50,6 | 246,6 (1959) |
| R. F. Germania | 36,2 | |
| Grecia | 33,5 | 80,0 (1971) |
| Italia | 50,6 | |
| Jugoslavia | 162,2 | 313 (1966) |
| Olanda | 8,5 | 146,7 (1960) |
| Polonia | 219,9 | 401 (1969) |
| România | 253,6 | 348,6 (1964) |
| Ungaria | 68,1 | 193,8 (1958) |

morbiditatea a variat în aceste țări între 260—400$^0/_{0000}$ (tabelul XXV). Hepatita virală ocupă, în aceste țări, al 3-lea loc printre bolile infecțioase, după gripă și rujeolă. În Cehoslovacia, hepatita virală reprezintă 30,3% din bolile infecțioase cu declarare obligatorie, în R.D.G.—72,4%, în Finlanda—34,6%, în Austria—46,4%.

Țara noastră înregistrează o morbiditate din cele mai ridicate prin hepatita virală, și anume 256,5 cazuri la 100 000 de locuitori (în 1975) și 195,2$^0/_{0000}$ (în 1976). Există o tendință de scădere în ultimii ani, față de 322,7 în 1972 și de 329,5$^0/_{0000}$ în 1973.

Indicii cei mai scăzuți de morbiditate s-au înregistrat în 1975 în următoarele țări : în Finlanda — 2,8$^0/_{0000}$ ; în Franța — 7,7$^0/_{0000}$ ; în Elveția, Olanda, Belgia și Anglia între 8,2 și 9,8$^0/_{0000}$. Așa cum se știe, însă, raportarea hepatitei virale în aceste țări este cu totul parțială, în multe cazuri

medicii nedeclarînd boala, sub pretextul păstrării „secretului medical". Astfel, în Elveția, după *Moeschlin* și colab. (26), incidența reală este de 33,7 și 54,8⁰/₀₀₀₀ (de 4 ori mai mare decît cea raportată oficial), așa după cum au constatat într-un studiu recent.

Pentru aceste motive, *statisticile oficiale de morbiditate prin hepatită virală ale diferitelor țări nu sînt comparabile între ele,* fiind necesar să să facă corectările necesare, după un criteriu precis, cum este acela al deceselor prin hepatită (multiplicat cu 100 ori cu 200).

Trebuie, de asemenea, remarcat că morbiditatea raportată oficial, în toate țările, cuprinde numai *hepatita virală icterică,* în timp ce formele anicterice și cele atipice, care rămîn de obicei nediagnosticate, sînt cu mult mai multe. Astfel, în cazul hepatitei A, la copil, raportul dintre hepatita icterică și cea anicterică este de 1 : 10 sau și mai mult (vezi cap. *12)* iar, la adult, la 1 : 1 sau 1 : 2. Realitatea acestei situații se confirmă cu ocazia epidemiilor în colectivități închise de copii, cînd se diagnostică prin teste de laborator și formele anicterice și cele subclinice. În același sens, cercetînd distribuția anticorpilor față de virusul hepatitei virale A într-o populație adultă, urbană (folosind testul de hemaglutinare prin imunoaderență), *Szmuness* și colab. (3) au constatat prezența acestor anticorpi la 72—80% dintre adulți, deși numai cîțiva din aceștia avuseseră hepatită în trecutul lor. Acești autori au mai constatat că printre persoanele cu un status social-economic ridicat, prevalența acestor anticorpi a fost de numai 18—30%. După alte păreri, procesul epidemic este influențat numai parțial de factorul economic și social (47).

Toate aceste date mai pledează pentru faptul că numărul real de persoane, care au făcut hepatita virală în decursul vieții, este mult mai mare, decît acela raportat în statistici. În lucrarea sa asupra hepatitei virale, *G. Tocan* (4) propune un coeficient de corecție de 6,7885, pentru a aprecia morbiditatea reală prin hepatita virală (plecînd de la morbiditatea nediferențiată și acceptînd o proporție de 35%, pentru hepatita B, și de 65%, pentru hepatita A).

Factorii care determină morbiditatea mare actuală prin hepatită virală vor fi analizați mai departe, separat pentru hepatita A și B. Precizăm numai aici că menținerea unei morbidități mari prin hepatita virală A este determinată de mai mulți factori, aceeași care determină și incidența crescută actuală prin alte boli infecțioase de transmitere digestivă, ca salmonelozele și dizenteria. Este probabil că marile aglomerații urbane, care s-au format în cursul acestui secol, în condiții de contact interuman crescut, și nu totdeauna în cele mai bune condiții de igienă, continuă să favorizeze răspîndirea actuală a hepatitei virale de tip A. Pe acest fond endemoepidemic ridicat de hepatită virală A, se extinde răspîndirea hepatitei virale B, din cauza unor factori care vor fi arătați mai departe, dar în special deoarece 5—10% din cazurile de hepatită B se cronicizează, generînd un număr tot mai mare de purtători cronici de virus B. Se formează astfel treptat, pe plan mondial, *un rezervor considerabil de virus hepatitic B,* în creștere continuă.

Ca și purtătorii de virus, infecțiile subclinice și cele nediagnosticate joacă un rol important în răspîndirea hepatitei virale.

*Morbiditatea pe zone geografice.* Hepatita virală este răspîndită în toate zonele geografice, indiferent de latitudine și longitudine. Morbiditatea maximă se constată totuși în *zo-*

*nele tropicale* şi *subtropicale* atît prin hepatita A, cît şi prin hepatita B, aşa cum rezultă din sondajele făcute cu teste specifice. Acest lucru rezultă, de exemplu, dacă se ia ca indicator incidenţa purtătorilor de antigen $HB_s$ care se decelează la 10—15% din populaţia ţărilor din zonele temperate. O morbiditate mai redusă se constată în zonele reci ale globului.

*Dinamica multianuală a morbidităţii.* Aşa cum rezultă din curbele epidemice ale hepatitei virale, întreţinute de mai mulţi ani în diferite ţări, se observă *un aspect ondulant*, cu o creştere timp de cîţiva ani, urmată de o scădere alţi cîţiva ani, şi iarăşi de un nou val epidemic. Pentru exemplificare redăm curbele epidemice multianuale ale hepatitei virale, care sînt foarte asemănătoare, în 3 ţări : România (fig. 54) ; Danemarca (fig. 56) ; S.U.A. (fig. 55).

Acest aspect se explică, probabil, prin cuprinderea şi apoi reducerea masei receptive a copiilor în decurs de cîţiva ani, în infecţia cu virusul A, urmată apoi de o nouă recrudescenţă epidemică, odată cu apariţia a noi contingente de copii receptivi.

*Morbiditatea în mediul urban şi în cel rural.* Aşa cum reiese din fig. 57 (după *G. Tocan*) (4), în morbiditatea prin hepatită virală în ţara noastră, *se observă constant o morbiditate mai mare în urban faţă de rural*, cu tendinţă însă de egalizare a morbidităţii rural-urban în ultimii ani (cu unele diferenţe geografice, privind acest raport). După *G. Tocan* (4), o diferenţă importantă între urban-rural se păstrează totuşi, peste tot, la vîrstele 1—19 ani. În Elveţia, incidenţa în 1974 a fost de $54,8^0/_{0000}$, în mediul urban, şi de $33,7^0/_{0000}$, în mediul rural (26).

*Morbiditatea sezonieră.* Hepatita virală prezintă un maximum de morbiditate, un adevărat croşet epidemic, în lunile de toamnă şi de iarnă (în ordine regresivă : octombrie, noiembrie, septembrie, ianuarie, decembrie) şi un minimum de morbiditate în lunile de primăvară-vară (aprilie-iulie) (5). Acest aspect sezonier apare marcat numai la vîrsta copilăriei şi la adolescenţi, fiind determinat de morbiditatea dominată prin hepatita virală A, în timp ce la adulţi şi la vîrstnici curba morbidităţii prezintă un aspect uniform, monoton, tot timpul anului, *fiind determinat de prevalenţa la aceste vîrste a hepatitei virale B* (considerată epidemiologic, ca „hepatita sporadică" a adultului). Acest aspect rezultă foarte clar din curbele lunare ale hepatitei virale B şi ale hepatitei virale fără antigen $HB_s$ (hepatita virală A), prezentate comparativ în fig. 58, după statistica Clinicii I de boli infecţioase din Bucureşti (6).

La sugar, se constată, de asemenea, o incidenţă uniformă în tot timpul anului, ceea ce se explică prin faptul că la această vîrstă predomină hepatita virală B (hepatita prin inoculare).

*Morbiditatea pe grupe de vîrstă* (fig. 59, 60). Morbiditatea prin hepatită virală este maximă la copil (1—14 ani), cele mai afectate fiind grupele de vîrstă 5—9 ani şi 10—14, urmate de grupa 15—19 ani. Hepatita net dominantă la această vîrstă este *hepatita virală de tip A*, care formează 85—90% din totalul cazurilor la această vîrstă.

Morbiditatea mai mare prin hepatită virală la copil se explică prin receptivitatea acestora faţă de hepatita A, prin condiţiile favorizante, oferite în diferite colectivităţi (cămine, şcoli, internate), unde se realizează un contact strîns, greu de controlat, prin deprinderile de igienă în curs de a fi învăţate.

Infecţia cu virus A, clinică şi mai frecvent subclinică, determină o

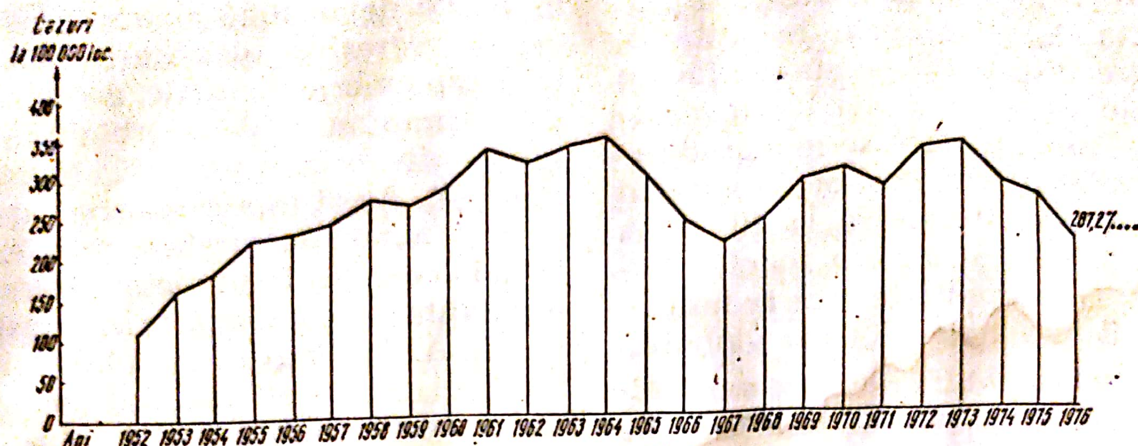



Fig. 54. — *Curba epidemică multianuală a morbidității prin hepatită virală în R. S. România între anii 1952 și 1976.*

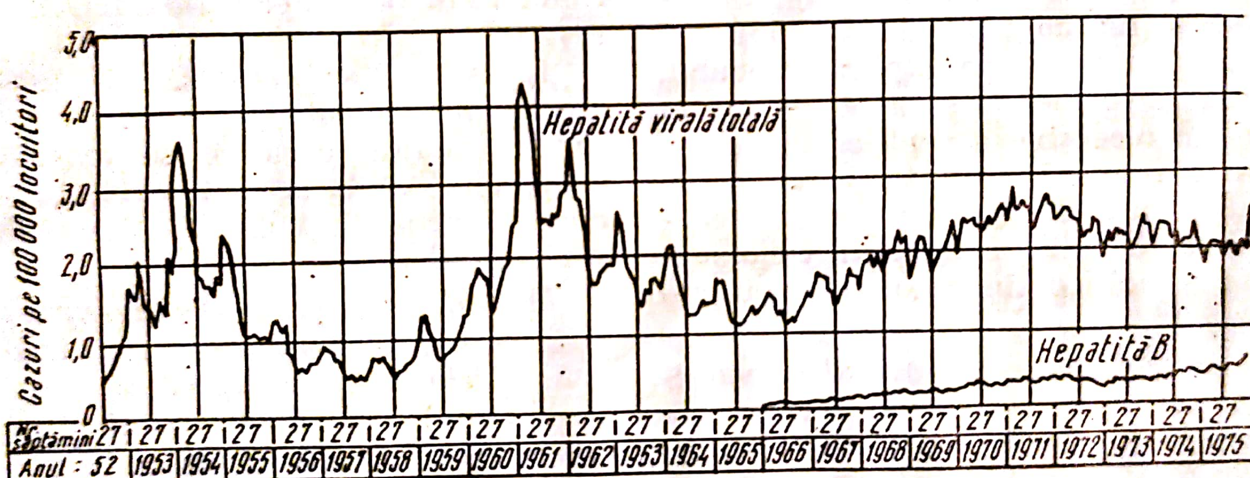



Fig. 55. — *Curba epidemică multianuală a hepatitei virale în S.U.A.* (1953—1975).

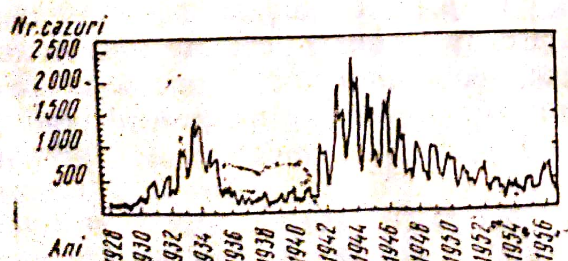



Fig. 56. — *Curba morbidității prin hepatită virală în Danemarca, între 1928 și 1956* (calculată la 100 000 de locuitori).

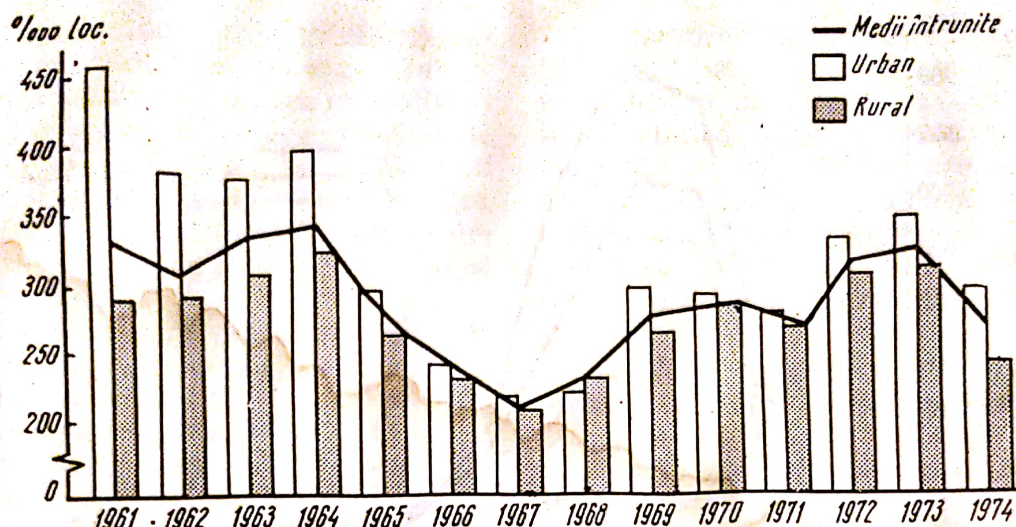



*Fig. 57.* — ***Morbiditatea prin hepatită virală în mediul urban şi rural în R. S. România, între anii 1961 şi 1974*** (după *G. Tocan*).

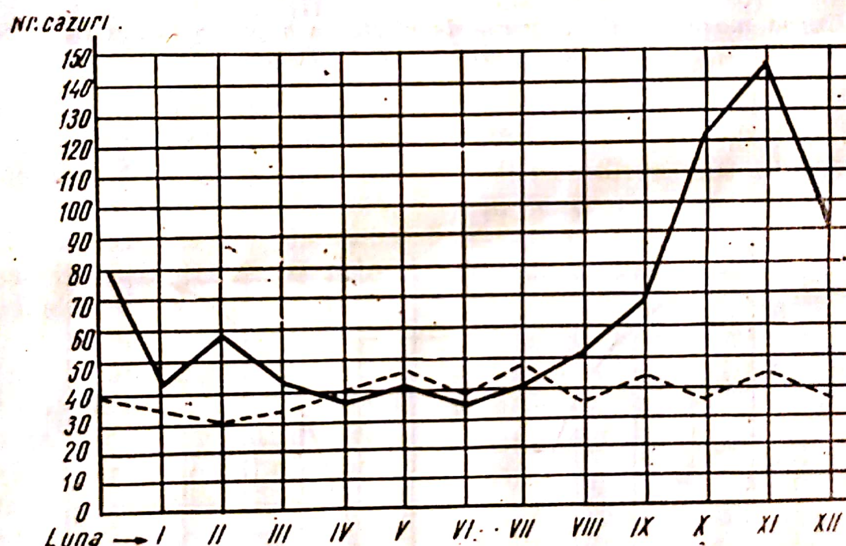



*Fig. 58.* — ***Incidenţa lunară a hepatitei de tip B*** (linie întreruptă), ***comparativ cu cea de tip A*** (linie continuă). (*M. Voiculescu, M. Angelescu* : Clinica I de boli infecţioase — Bucureşti).

*imunizare naturală progresivă*, în aşa fel încît 80—90% dintre adulţi şi vîrstnici prezintă imunitate specifică anti-A, dovedită prin prezenţa anticorpilor specifici (3).

*Morbiditatea pe sexe*. Sexul masculin prezintă un indice de morbiditate mai mare faţă de cel feminin.

*Morbiditatea profesională*. Personalul medico-sanitar prezintă un risc crescut faţă de îmbolnăvirea de hepatită virală, avînd o morbiditate evaluată în unele cercetări de 3 ori mai mare, faţă de morbiditatea pe întreaga populaţie (4). Vezi şi cap. 30 (*„Hepatita virală ca boală profesională"*).

## MORTALITATE ŞI LETALITATE

*Mortalitatea prin hepatita virală* (calculată prin numărul de decese prin

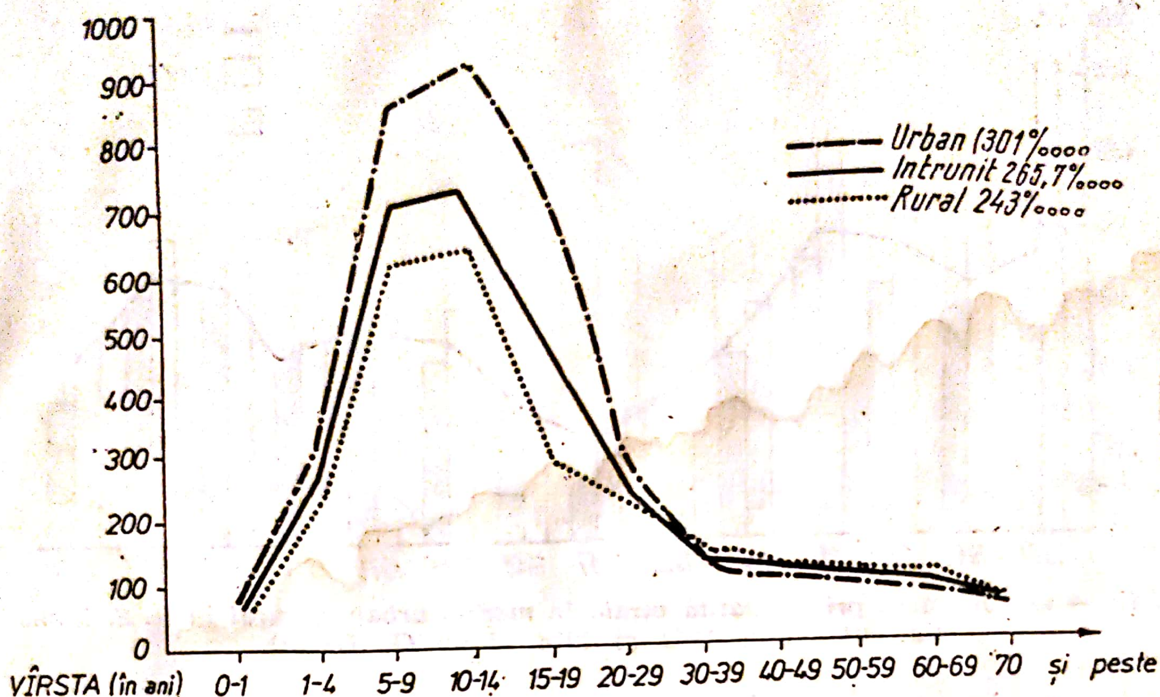



Fig. 59. — *Curba morbidității pe grupe de vîrstă în hepatita virală în R. S. România, în 1974* (după *G. Tocan*).

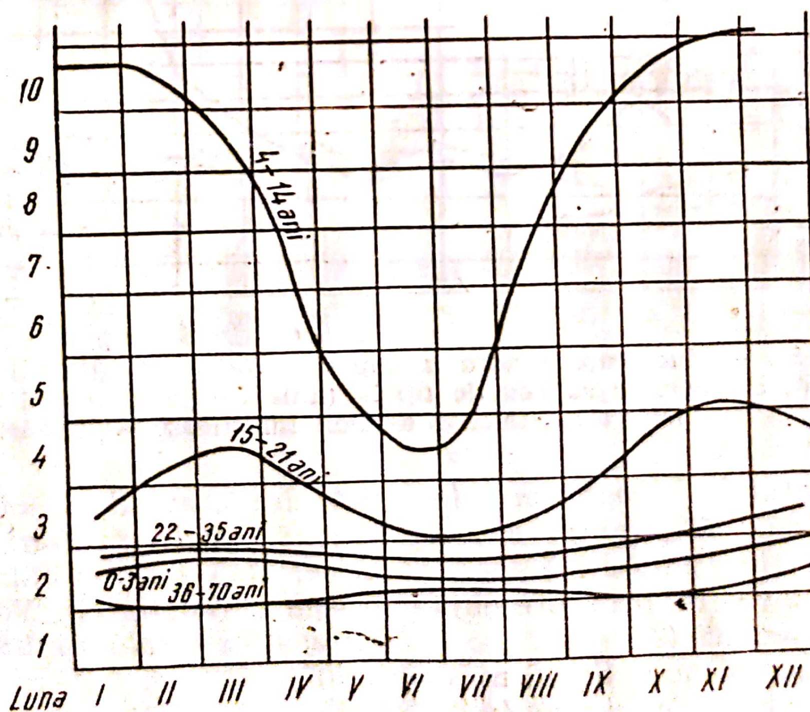



Fig. 60. — *Incidența sezonieră pe grupe de vîrstă a hepatitei epidemice în Polonia* : 0—3 ani, 3,1% din cazuri ; 4—7 ani, 22,9% ; 8—14 ani, 29,7% ; 15—21 de ani, 12,5% ; peste 21 ani, 31,8% (după *Kostrezewski J.* și *Magdzik W.*, 1956).

hepatită la 100 000 de locuitori) variază după diferite zone geografice. În țara noastră, dinamica mortalității arată o continuă scădere, trecînd de la 5,1⁰/₀₀₀₀, în 1961, la 2,4⁰/₀₀₀₀, în 1965, și la 1,1⁰/₀₀₀₀, în 1975. În Elveția, mortalitatea prin hepatită virală urmează în al 3-lea rînd, după gripă și tuberculoză (7).

*Letalitatea* (numărul de decese la 100 de bolnavi) se află, de asemenea, în continuă scădere în țara noastră, trecînd de la 1,9%, în 1961, la 0,4%, în 1974. Cele mai multe decese survin la vîrsta de 0—1 an și de 15—24 de ani. În Bulgaria, letalitatea în hepatită virală a fost de 0,43% (8).

## EPIDEMIOLOGIA HEPATITEI VIRALE A

Hepatita virală, determinată de virusul A (hepatita epidemică), este cea mai răspîndită formă a hepatitei virale, putînd fi evaluată la 65—70% din totalul morbidității prin hepatita virală. Așa cum s-a arătat anterior, hepatita virală A domină la vîrsta copilăriei, unde este responsabilă de 85—90% din totalul cazurilor de hepatită virală la această vîrstă. Cu înaintarea în vîrstă, hepatita virală A survine mai rar, probabil din cauza unei imunități naturale, instalată ocult prin infecții asimptomatice.

*Cele mai multe infecții cu virusul A evoluează asimptomatic*, așa cum arată experiența unor epidemii, îndeosebi în colectivitățile de copii. Astfel, într-o epidemie apărută într-o colectivitate de copii, raportul dintre infecțiile sublinice și cele clinice a fost de 30 : 1 (9). Infecțiile subclinice — care rămîn uzual nedepistate — constituie tot *atîtea importante surse de infecții*, care rămîn însă necunoscute. Din această cauză, în anchetele epidemiologice, sursa de infecție rămîne necunoscută în peste 90% din cazuri.

*Rezervorul de infecție* îl constituie omul bolnav, cu variatele forme ale infecției cu virusul A : hepatita tipică clinică, hepatita anicterică și *infecțiile asimptomatice*, care constituie imensa majoritate a cazurilor de infecție cu virus hepatitic A. *Nu s-au identificat purtători cronici de virus A și este puțin probabil ca aceștia să existe.*

În afară de om, ca rezervor de virus A, intră în discuție și *cimpanzeii*, precum și *alte primate subumane*, întrucît se cunosc cel puțin 46 de epidemii de hepatită apărute printre acestea, care s-au propagat la persoanele din jur, în special la personalul de îngrijire, provocînd 198 de cazuri umane (10). Este cunoscut, de altfel, că virusurile hepatitice umane se transmit experimental la aceste subprimate (cimpanzei, marmoset).

Răspîndirea virusului A în natură, prin excrete, este probabil foarte mare, contaminînd apa și hrana omului : fructe, variate alimente, stridii etc.

*Calea de transmitere*, care predomină în hepatita virală A, este cea *fecal-orală*, fiind similară cu aceea a altor infecții digestive.

Virusul A este excretat prin fecale de către cei bolnavi ori cu infecții subclinice, încă din ultima parte a incubației, în perioada prodromală și în perioada acută a bolii.

Modul cel mai frecvent de transmitere este, probabil, cel *prin contact*, persoană-persoană, prin mîini murdare, sărut, folosirea de tacîmuri, pahare și veselă comună, sau alte obiecte duse la gură.

Contaminarea alimentelor și a preparatelor de bucătărie este posibilă de către cei infectați, generînd epidemii legate de un restaurant, cantine etc. S-au raportat, astfel, epidemii de hepatită virală A prin hrană

contaminată (sandvici) (11) sau salată (12).

Numeroase epidemii au fost provocate de consumul de stridii, scoici și alte moluște (*Mytilis edulis*). Este cunoscut că bancurile de stridii, de unde acestea sînt recoltate, se află la marginea coastelor, unde se devarsă apele reziduale, menajere și poluate din orașe ; stridiile acumulează o mare cantitate de germeni din mediul ambiant, ele putînd concentra de 70 000 de ori conținutul de reziduri toxice din apa poluată, în care se află. Astfel de focare epidemice, generate de moluște infectate și consumate crude, s-au publicat frecvent (13, 14, 15, 16). Astfel, într-o perioadă de 3 ani, 24% din hepatitele virale cercetate în clinicile din Frankfurt au putut fi atribuite infecției prin stridii contaminate (16).

*Epidemii prin apă.* Pînă în 1964, au fost publicate 41 de epidemii de hepatită virală prin apă (17). Cea mai extinsă epidemie hidrică a fost aceea care a apărut în Delhi (India) în decembrie 1955 — ianuarie 1956, și care a cuprins 29 300 de persoane (dintr-o populație de 1 600 000). Apa de băut a orașului a fost contaminată accidental înainte de a trece prin filtru, dar atît filtrarea cît și clorinarea uzuală nu au putut împiedica difuzarea și neutralizarea virusului hepatitic, prevenind numai o epidemie hidrică prin salmonele ori dizenterici (18). Epidemia a avut caracterul exploziv, uzual, al epidemiilor hidrice, durînd 5 săptămîni.

O altă epidemie hidrică, prin apă de băut, a fost aceea de la „Holy-Cross" studiată de *Wacker* și colab. (19). Din cele 97 de persoane, care au băut apă dintr-o fîntînă, contaminată cu virus hepatitic, 90 s-au îmbolnăvit după o incubație de 26—41 de zile, dintre care 32 (33%) au făcut forma icterică, 22 (23%) — forma anicterică simptomatică și 36 (37%) — forma asimptomatică. La nici unul din cei bolnavi, nu s-a decelat antigenul $HB_s$.

O epidemie hidrică de hepatită epidemică numărînd 2 676 copii, a fost studiată de *Jumatov* și *Dardik* (20), în R.S.S. Kazahă. O probă asupra originii hidrice a epidemiei a fost faptul că, în colectivitățile respective, cei care au consumat numai apă fiartă (ceai) nu s-au îmbolnăvit de hepatită.

O altă modalitate de transmitere a virusului prin apă o constituie *înotul în bazine,* a căror clorinare nu este adecvată pentru a inactiva virusul hepatitic.

*Transmiterea pe cale aeriană* a virusului hepatitic, prin picături de secreție nazofaringiană infectată, nu este dovedită, ca și transmiterea prin urină.

*Transmiterea prin sînge* este posibilă, numai dacă sîngele a fost recoltat, întîmplător, în perioada de incubație a bolii, întrucît nu se cunosc purtători cronici de virus A.

Dintre toate căile de transmitere citate, *calea digestivă,* prin circuitul intestin-gură, *constituie modalitatea de transmitere uzuală a hepatitei cu virus A.* Epidemiologi ca *Raska* (21), *Calomfirescu* (22), *Balicenko* (23), *Williams* (9) și alții stăruiesc asupra importanței în transmiterea hepatitei, a *contactului strîns și de durată,* în special în colectivitățile de copii (creșe, cămine, școli) și în familie. După *Raska :* „școala și familiile formează un sistem complicat de focare de infecție, cu multe ramuri și multiple conexiuni reciproce". Pe lîngă intimitatea și durata contactului, contează nivelul de igienă personală și alimentară, condițiile de sanitație și proporția persoanelor receptive. „În colectivitățile, în care există un grad avansat de igienă individuală, care suprimă calea oral-intestinală, boala încetează de a avea un caracter epi-

demic, înregistrîndu-se numai cazuri sporadice" (23).

*Perioada de contagiune a hepatitei virale de tip A* durează — după studii de transmitere la om şi experienţa epidemiologică — ultima jumătate a perioadei de incubaţie, perioada preicterică şi primele zile ale perioadei icterice (24). Se apreciază că o izolare de 14 zile de la debutul bolii clinice constituie o margine sigură (25).

*Receptivitate şi imunitate.* Receptivitatea faţă de hepatita virală A este generală şi începe din prima copilărie. Prin infecţii clinice şi mai ales subclinice se dezvoltă o imunitate specifică, cu durată probabil toată viaţa şi care cuprinde treptat, cu înaintarea în vîrstă, imensa majoritate a populaţiei.

## EPIDEMIOLOGIA HEPATITEI VIRALE B

Hepatita virală de tip B, probabil mai puţin răspîndită în trecut şi identificată cu siguranţă între anii 1938—1944, a luat o mare extindere în ultimele decenii, încît se poate aprecia astăzi că — după cum se exprimă raportul O.M.S. din 1975 asupra hepatitei — „hepatita B este solid implantată în populaţiile lumii întregi, inclusiv în acelea ale ţărilor şi insulelor îndepărtate" (27).

După cum s-a arătat în istoricul bolii (cap. *2*) hepatita virală B a fost recunoscută în cursul celui de-al 2-lea război mondial, cu ocazia imunizărilor cu vaccin împotriva febrei galbene, efectuate în armatele anglo-americane. Peste 50 000 de cazuri de „icter post-inoculare" au fost raportate numai în armata americană şi mii de cazuri în cea engleză. Vaccinul utilizat conţinea virusul amarilic (tulpina 17 D), într-un excipient de ser uman, *presupus normal*, dar care întîmplător, conţinea şi virusul hepatitic, cunoscut astăzi ca virusul hepatitic B. Într-o serie de comunicări făcute atunci de *Findlay* şi *Mac Callum* (28), s-a demonstrat că agentul icterigenic nu avea nici o legătură cu virusul amarilic utilizat, şi că provenea din serul uman folosit ca vehicul în prepararea vaccinului. Acest tip de hepatită virală, cu o incubaţie lungă, în medie de 101,5 zile, a fost atribuit unui virus hepatitic înrudit — dar nu identic — cu virusul hepatitei epidemice, iar hepatita nou-descrisă a fost denumită „hepatita prin ser omolog", „hepatita serică" şi ulterior, hepatita virală cu virus B.

Pornind de la această observaţie epidemiologică majoră, s-au recunoscut apoi, retrospectiv, şi alte episoade epidemice de icter, produs prin inocularea de ser, de plasmă sau de sînge, presupuse normale, şi anume:

— epidemia de icter prin inoculare de limfă umană glicerinată, utilizată pentru vaccinarea antivariolică (*Lürman*, în 1885) (29);

— cazurile de icter prin ser de convalescent de rujeolă, descrise în Anglia de *Mac Nalty*, în 1938, şi de *Propert*, în 1938;

— cazurile de icter după vaccinarea împotriva febrei pappataci, observate în 1940, în Crimeea de *Sergeev*;

— cazurile de icter după transfuzii de sînge, descrise în Anglia (28).

Virusul hepatitic incriminat a fost demonstrat numai în sînge şi în produse de sînge şi părea că poate fi transmis numai pe cale parenterală, iar hepatita determinată de acest virus s-a arătat că nu conferă imunitate faţă de hepatita epidemică. În 1947, *Mac Callum* a propus denumirea de virus B, pentru agentul hepatitei serice şi de virus A pentru agentul hepatitei epidemice şi a schiţat unele caractere deosebitoare între cele 2 tipuri de hepatită virală. *Krugman* şi colab., în 1967, prin transmiterea experimentală la

om au adus probe evidente, clinice, epidemiologice și imunologice pentru existența a două tipuri distincte de hepatită virală.

După descoperirea antigenului Australia de către *Blumberg* (în 1965) și apoi identificarea acestuia (în 1968), ca antigenul de suprafață al virusului B, odată cu dezvoltarea unor tehnici curente de decelare a acestui antigen specific, a început o nouă eră în cunoașterea și epidemiologia hepatitei virale de tip B. S-a ajuns astfel să se evalueze răspîndirea reală a acestei hepatite virale pe plan mondial și ponderea ei in patologia infecțioasă.

## INCIDENȚĂ ȘI RĂSPÎNDIRE GEOGRAFICĂ

Incidența reală a hepatitei virale B s-a recunoscut treptat, pe măsura generalizării tehnicilor celor mai sensibile de decelare a antigenului $HB_s$ și a anticorpilor respectivi. Prin aceste teste specifice, s-a demonstrat că hepatita virală B are o răspîndire universală atît în regiunile temperate, cît și în cele tropicale. Această răspîndire este certificată de studiile seroepidemiologice, făcute în largi eșantioane ale populației diferitelor țări, din care rezultă prezența de purtători cronici de virus hepatitic în proporții variabile : 0,1—5% în regiunile temperate și 5—20% în țările tropicale. Aceste date sînt semnalizatoare ale unor răspîndiri din cele mai mari ale hepatitei virale B, pe plan mondial, însă cu diferențe geografice, țările tropicale avînd cea mai mare incidență. Anchetele serologice arată, de asemenea, o frecvență crescută cu vîrsta, a persoanelor cu anticorpi specifici, anti-$HB_s$.

În ceea ce privește subtipurile virusului hepatitic B, răspîndirea lor geografică este următoarea (27) :

— subtipul *ayw*, în Africa mediteraneană orientală și Orientul Mijlociu ;

— subtipul *adw*, în Europa septentrională și în America ;

— subtipurile *adr* și *adw*, în Indonezia, Malaezia, Tailanda ;

— subtipul *adr*, în Extremul Orient.

În țara noastră, studiile făcute de *V. T. Babeș* în sudul țării (30) și de *Monica Săbău* în nordul țării (31) au arătat prevalența subtipului *ayw*.

Pe lîngă ameliorarea diagnosticului, s-a putut aprecia an de an și o creștere a incidenței prin hepatita virală B. Astfel, în S.U.A., unde hepatita B se raportează separat, s-a constatat o creștere de 6 ori a frecvenței acestei hepatite între 1966 și 1971. În continuare, față de o medie de 8 117 cazuri pe an, în perioada 1971—1975, hepatita virală B a ajuns, în S.U.A., la cifre de peste 13 000 cazuri în 1976 (32).

În Elveția, după un studiu făcut de *Moeschlin* și colab. (26), ponderea hepatitei virale B, în cadrul hepatitei virale, a fost de 57%, în anul 1974. Această proporție variază de la țară la țară, între 20 și 60 % din totalul morbidității prin hepatita virală.

*Creșterea reală* a morbidității prin hepatita virală B în ultimii 20—30 de ani, este determinată de mai mulți factori, și anume :

— multiplicarea enormă a manoperelor medicale (și nemedicale), cu posibilități crescute de inoculare parenterală (injecții, imunizări active, analize de control periodic, testări biologice, noi tehnici de terapie intensivă, tratamente stomatologice etc.) ;

— creșterea enormă a numărului de transfuzii de sînge și înmulțirea centrelor de hemodializă, cu creșterea riscului de hepatită posttransfuzională ;

— folosirea ilicită a unor droguri (stupefiante), pe cale injectabilă, în condiții de lipsă de sterilizare (problemă a țărilor occidentale) ;

— posibilitatea răspîndirii hepatitei virale B pe cale veneriană ;

— creșterea continuă a rezervorului uman de purtători asimptomatici de antigen $HB_s$, precum și de hepatite cronice, cu antigen $HB_s$ cu un mare rol epidemiologic.

În prezent, se poate vorbi de o puternică endemie de hepatită virală B, în toată lumea, cu densități variate, după particularitățile zonelor geografice și ale populațiilor respective.

*Curba epidemică sezonieră* a hepatitei virale B arată un aspect uniform, monoton, cu un debit lunar de cazuri aproape constant (vezi fig. 58).

Ca *vîrstă*, hepatita virală B domină la adulți și la vîrstnici („hepatita sporadică a adultului"), în timp ce la copii domină hepatita virală A (cu excepția sugarilor, la care hepatita virală B, este — de asemenea — mai frecventă).

Dintre *profesiuni*, cel mai afectat este personalul medico-sanitar și în special : chirurgii, stomatologii, personalul de laborator și din centrele de hemodializă (vezi și cap. *30*).

## REZERVOR DE VIRUS

*Rezervorul de virus* este *omul* (posibil și cimpanzeul), reprezentat prin : bolnavi cu hepatită virală acută de tip B ; bolnavi cu hepatită cronică sau cu ciroză de tip B ; bolnavi cu cancer primar hepatic, cu antigen $HB_s$ prezent ; purtători asimptomatici de antigen $HB_s$.

Un pericol deosebit îl prezintă bolnavii cu hepatită cronică sau cu ciroză, purtători de antigen $HB_s$, față de care nu se iau măsuri adecvate, profilactice, precum și purtătorii sănătoși de antigen $HB_s$, mai ales în calitate de donatori de sînge.

Prevalența purtătorilor de antigen $HB_s$ variază după țări și zone geografice. Redăm în tabelul XXVI prevalența purtătorilor în cîteva țări din Europa (33). Din tabel, rezultă o frecvență mai mare de purtători în țările din sud-estul Europei și în zona mediteraneană (probabil în le-

*Tabelul XXVI*

**Prevalența purtătorilor de $HB_s$ în Europa** (după *Nielsen*) (33)

| Țara | Proporția de purtători de antigen $HB_s$ % | Țara | Proporția de purtători de antigen $HB_s$ % |
|---|---|---|---|
| Austria | 1 | Olanda | 1 |
| Belgia | 0,15 | Norvegia | 0,16 |
| Bulgaria | 1—5 | Polonia | 1 |
| Danemarca | 0,18 | România | 1—5 |
| Finlanda | 0,1 | Spania | 1—5 |
| Franța | 0,41 | Suedia | 0,1 |
| R. F. Germania | 0,8 | Elveția | 0,2 |
| Grecia | 1,8—3,3 | Turcia | 1—5 |
| Ungaria | 1—5 | Anglia | 0,1 |
| Italia | 1 | Jugoslavia | 1—5 |

gătură și cu prevalența subtipului *ayw*).

În anumite populații și colectivități, procentul de purtători poate crește. Astfel, într-un lot de 578 de bolnavi reumatici cercetați (PCE, LED etc.), în Franța, la 4,5 % s-a constatat în sînge prezența antigenului $HB_s$, iar la 5% a anticorpilor anti-$HB_s$ (34). De asemenea, s-au constatat 6% purtători, pe un lot de 282 de diabetici. Donatorii de sînge plătiți sînt de 3 ori mai frecvent purtători de antigen $HB_s$ decît donatorii benevoli, după cum arată studii făcute în S.U.A. (36).

Procentajul de purtători crește mult printre persoanele aflate în contact domestic cu bolnavii de hepatită virală sau în colectivități închise. Astfel, *Golosova* și colab. (37), cercetînd 58 de persoane aparținînd la 16 familii, avînd copii cu hepatită virală, a constatat prezența antigenului $HB_s$ la 9,5 % dintre contacți, în absența oricăror semne clinice sau biochimice de hepatită virală. Într-o colectivitate de adolescenți, cercetată pentru incidența antigenului $HB_s$ la 1 an după stingerea epidemiei de hepatită virală, *Tudor* și colab. (38) au constatat 19 % purtători de antigen $HB_s$ printre contacții bolnavilor.

În țările tropicale și în special în Africa, frecvența purtătorilor de antigen $HB_s$ este mult mai mare, oscilînd între 5 și 15 %.

Un alt rezervor de virus hepatitic B îl constituie bolnavii cu hepatită cronică, care prezintă, în proporții variate, antigen $HB_s$: 44 %, în cazurile de hepatită cronică cercetate de noi (39) ; 34,2 %, în cazurile cercetate de *Nicolaescu* (40) ; 56,8 %, în hepatitele cronice cercetate de *Buligescu* (41).

De asemenea, bolnavii cu ciroze posthepatitice pot prezenta, în proporții variate, antigenul $HB_s$, iar bolnavii cu cancer primitiv hepatic în proporție de 20—80 % (vezi și cap. *17*).

*Produse umane conținînd antigenul* $HB_s$. Cel mai important este *sîngele* și unele *derivate de sînge* (vezi și cap. *29*). De asemenea, nu trebuie să se uite că, la femeile purtătoare de antigen $HB_s$ *sîngele menstrual* poate vehicula antigenul $HB_s$ (42).

Antigenul $HB_s$ a mai fost izolat din următoarele : *bilă* (43, 44), *spermă* (46, 54), *secreție vaginală* (49), *sudoare, lapte de femeie* (50, 51), *urină* (52, 53).

O sursă de virus, cu mare importanță epidemiologică este *saliva*. Astfel, *Ward* și colab. (45) au constatat prezența antigenului $HB_s$ în saliva a 22 din 43 de pacienți handicapați mintal dintr-un spital. *Heathcote* și colab. (46), cercetînd saliva a 24 purtători cronici de antigen $HB_s$, cu testul radioimunologic au decelat antigenul la 18 ; dintre aceștia, 10 prezentau antigenul $HB_s$, și în spermă. Într-o cercetare pe 93 de purtători cronici de $HB_s$ și pe 41 de bolnavi cu hepatită acută, *Villarejos* și colab. (47) au constatat prezența antigenului $HB_s$ la 3 bolnavi în urină, iar în *salivă* la 76 % din bolnavii cu hepatită acută, în primele 3 săptămîni de boală, și — intermitent — la 86 % din purtătorii cronici de antigen. *Autorii nu au constatat prezența antigenului $HB_s$ în nici o probă de scaun cercetată* (47). *Ei conchid că saliva este, probabil, vehiculul principal al infecției în hepatita virală B neparenterală* prin : sărut, schimb de obiecte atinse cu gura ori cu saliva (de către copii) sau și prin picături de salivă infectate, răspîndite în aer.

În Melbourne, *Wong* și colab. (48) au decelat antigenul $HB_s$ în saliva a 11 din 25 de bolnavi cu hepatită virală acută B, pînă în a 23-a zi de

la debutul bolii, precum și la 3 din 5 purtători cronici.

Antigenul $HB_s$ a fost identificat și în *laptele de femeie* (50, 51), prin testul radioimunologic. Experiența a arătat însă că alăptarea maternă nu duce la infectarea sugarului (probabil din cauza cantității mici de antigen și a prezenței de anticorpi specifici în lapte) și, din această cauză, alăptarea maternă poate fi permisă (vezi și cap. *18, „Hepatita virală și sarcina“*).

*Urina* poate conține antigen $HB_s$ într-un procentaj redus, și numai la bolnavii cu hepatită virală acută, așa cum rezultă din unele cercetări : 3 din 8 pacienți (52) sau 3 din 46 (53). La bolnavii cu hepatită cronică sau cu ciroză, nu s-a decelat antigenul $HB_s$ în urină.

Nu este dovedită, în mod sigur, prezența antigenului $HB_s$ în *materiile fecale* ale purtătorilor de virus hepatitic B. *Villarejos* și colab. (47) nu au reușit să detecteze antigenul $HB_s$ în nici una din cele 120 de extracte de materii fecale, provenite de la purtători de $HB_s$. De asemenea, nu s-a reușit producerea experimentală a hepatitei virale B, prin administrarea pe cale orală de filtrat de materii fecale. Este foarte probabil că transmiterea virusului hepatitic B pe această cale este foarte rară în condiții naturale.

*Secrețiile nazofaringiene* pot conține antigenul $HB_s$ în 43 % din cazuri la purtătorii pozitivi, așa cum a rezultat dintr-un studiu, în care s-a folosit testul radioimunologic (57). Aceste date sugerează posibilitatea transmiterii pe cale aeriană, prin picături de secreție infectantă, a virusului hepatitic B.

## PERIOADA DE CONTAGIOZITATE

Perioada de contagiozitate a hepatitei virale B depinde de durata persistenței virusului B în sînge și în alte produse ale bolnavului respectiv. Această stare este semnalată prin *decelarea antigenului* $HB_s$, metodă de uz larg astăzi. După unii autori, contagiozitatea persoanelor cu $HB_s$ prezent ar fi certă, numai dacă acestea prezintă concomitent și *antigenul „e“*, considerat ca un „marker“ al infectivității. În contrast, persoanele care conțin anticorpi anti-*e*, nu ar fi infecțioase, sau au o infectivitate mai scăzută (55). Prezența de anticorpi față de antigenul central viral, sau a ADN-polimerazei specifice, este — de asemenea — revelatoare pentru existența și multiplicarea activă a virusului.

Antigenul $HB_s$ poate fi decelat în sîngele persoanei infectate cu aprox. 1 lună înaintea debutului bolii și persistă după aceea 1—2 luni. Persoanele care continuă să prezinte antigenul $HB_s$, după 3 luni de la debutul hepatitei virale B, devin — cu maximă probabilitate — purtători cronici de antigen $HB_s$.

Aproximativ 5 % din foștii bolnavi de hepatită virală acută B devin purtătorii cronici de antigen $HB_s$ (56). La ceilalți, virusul încetează de a mai fi prezent, în procentaje care cresc cu numărul de zile de la începutul bolii. Astfel, după 21 de zile, aprox. 50 % din bolnavii cu hepatită virală acută de tip B mai prezintă antigenul $HB_s$ în sînge și numai 10 % după 7 săptămîni (57). După *Villarejos* (47), antigenul $HB_s$ este prezent în salivă la 76 % din bolnavi, în primele 3 săptămîni de boală, iar după *Wong* 44 % din bolnavi mai prezintă antigenul $HB_s$ în salivă în a 23-a zi de boală (48).

Toate aceste date, împreună cu observațiile lui *Tocan* (4), după care 75 % din bolnavii de hepatită virală B se negativează în primele 30 de zile de spitalizare, iar negativa-

rea continuă la 95 % din cazuri pînă în ziua a 40-a, *sugerează prelungirea izolării în spital a hepatitei de tip B la 40 de zile.*

## MODURI DE TRANSMITERE

Mult timp, *calea parenterală*, reprezentată prin variate manopere de inoculare (instrumente medicale contaminate cu sînge infecţios, transfuzii de sînge sau cu derivate de sînge etc.) a fost considerată singurul mod de transmitere pentru virusul hepatitei virale B.

Din cînd în cînd, se semnalau însă o serie de nepotriviri de ordin epidemiologic, prin observaţii de transmitere a hepatitei virale B, prin contact cu cei bolnavi, fără să fi existat manopere de inoculare. Pe de altă parte, în mod experimental, chiar din 1943, *Findlay* şi *Martin* (58) reuşiseră să transmită acest tip de hepatită la 3 persoane prin instilaţia nazală a lichidului de spălătură nazală de la 3 bolnavi cu hepatită de inoculare.

În mod convingător, experienţele grupului de cercetători de la Willowbrook în 1967 (59), efectuate într-o şcoală de copii înapoiaţi mintal, au demonstrat că *hepatita virală de tip B se poate transmite şi pe cale orală*, deoarece ingestia orală de ser icterigen a dus la transmiterea bolii. De atunci, observaţiile în acest sens s-au înmulţit considerabil, mai ales de cînd a survenit posibilitatea de identificare a acestui tip de hepatită prin decelarea antigenului $HB_s$. A devenit astăzi evident că *hepatita virală de tip B poate fi transmisă şi prin contact direct şi pe cale digestivă.*

Astfel, în prezent, pe lîngă calea parenterală de transmitere, a cărei importanţă practică se menţine, se cunosc — cu siguranţă — *o serie de căi de transmitere „neparenterale" ale hepatitei virale B*: calea oral-fecală, transmiterea sexuală, transmiterea prin artropode înţepătoare şi sugătoare de sînge, transmiterea verticală (gravidă-făt) şi — probabil — (cu un rol modest) transmiterea aeriană.

## CALEA PARENTERALĂ

*Calea parenterală* de transmitere cuprinde numeroase şi variate modalităţi, dar care toate sînt în legătură cu infectarea sau inocularea accidentală de sînge (ori derivate), chiar în cantităţi extraordinar de mici. *Barker* şi colab. (60) au demonstrat că este suficientă pentru infecţie o doză de 1 ml dintr-o diluţie $10^{-4}$ de plasmă, care conţine antigenul $HB_s$, sau, după *Drake* şi colab., numai 0,00004 ml sînge (60 bis).

Redăm mai departe în tabelul XXVII *manoperele medicale şi nemedicale*, care expun la riscul inoculării de virus hepatitic B, atît pentru primitor, dar — în multe cazuri — şi pentru personalul *executant* (medico-sanitar, personal de laborator).

*Hepatita posttransfuzională* (vezi şi cap. 29) continuă să fie o consecinţă importantă a transmiterii pe cale parenterală a virusului hepatitic B. Se apreciază că procentajul cazurilor de hepatită posttransfuzională, determinată de virusul B, variază între 20 şi 80 % (56), după ţări şi în funcţie de rigurozitatea cu care se aplică decelarea antigenului $HB_s$, cu tehnicile cele mai sensibile, în vederea eliminării donatorilor cu sînge infectat cu virusul B. După *Conrad* şi *Knodell* (61), în prezent în S.U.A., numai 20 % din hepatita posttransfuzională poate fi atribuită virusului hepatitic B. Alte virusuri ca: virusul „C", virusul mononucleozei infecţioase şi virusul citomegalic par să fie responsabile în pre-

*Tabelul XXVII*

**Lista manoperelor medicale şi nemedicale cu risc de transmitere a hepatitei virale B**

| Manopere medicale | Manopere nemedicale |
|---|---|
| Transfuzie de sînge<br>Administrare de:<br>— plasmă<br>— fibrinogen<br>— crioconcentrate<br>— trombină<br>— ser de convalescenţi<br>Determinări de grup sanguin<br>Recoltări de sînge prin puncţii venoase<br>Puncţii digitale pentru hemograme<br>Puncţii diverse<br>Intradermoreacţii<br>Injecţii (i.m., i.v.)<br>Vaccinări parenterale<br>Intervenţii chirurgicale<br>Tratamente stomatologice (extracţii dentare etc.)<br>Hemodializă<br>Cateterism cardiac<br>Electromiografie<br>Acupunctură | Autoinjecţii (toxicomani)<br>Injecţii practicate ilicit (de persoane necalificate)<br>Puncţia lobului urechii pentru cercei<br>Tatuaj<br>Ventuze<br>Bărbierit<br>Manichiură şi pedichiură<br>Excoriaţii ori plăgi, care ajung în contact cu sîngele unui purtător de antigen $HB_s$<br>Acupunctură (practicată de persoane nemedicale) |

zent de majoritatea hepatitelor posttransfuzionale. Noi măsuri profilactice sînt deci necesare, pentru obţinerea de sînge şi de produse de sînge (plasmă, crioprecipitate etc.) indemne de virusul hepatitic B şi de alte virusuri.

Celelalte manopere medicale, cu risc de transmitere a virusului hepatitic B, enumerate în tabelul XXVII, păstrează acest risc numai în lipsa unei sterilizări adecvate, aşa cum prevăd regulamentele oficiale. Orice abatere, orice fisură în sistemul de sterilizare, poate duce la riscul hepatitei „iatrogene" sau „de inoculare". În comparaţie cu procentajul mare de hepatită iatrogenă de acum 20—30 de ani, apreciat la 30—40 % din hepatite (62), astăzi acest risc este mult mai redus, dar persistă cu o pondere variată, în funcţie de gradul de conştiinciozitate al aplicării măsurilor de sterilizare.

*Hepatita virală în centrele de dializă renală şi de transplante* a constituit, în ultimii ani, una din marile probleme ale epidemiologiei hepatitei virale B, atît prin caracterul de hepatită profesională, prin transmiterea la personalul medico-sanitar (vezi şi cap. *30*), cît şi prin transmiterea de la pacient la pacient, prin echipamentul de dializă, sau prin intermediul transplantelor folosite.

Problema este numai parţial rezolvată, în ceea ce priveşte protecţia personalului, dar încă nerezolvată în ceea ce priveşte riscul prin sînge şi organe transplantate, aşa cum rezultă din publicaţiile din ultimii 10 ani. Astfel, după un raport publicat de „Asociaţia europeană de dializă şi transplant", 47 % din centrele din Europa au fost afectate de cazuri sau epidemii de hepatită virală (63). Rata de hepatită virală la pacienţi este de aproximativ 7 %.

Într-o cercetare făcută la București de *Milcov* și colab. (64), din 31 de bolnavi hemodializați, 3 au prezentat antigenul $HB_s$ (dintre care unul a fost hepatită virală), iar alții 11 au prezentat anticorpi anti-$HB_s$. Într-un centru de hemodializă din Boston, au apărut într-un an și cîteva luni 38 de cazuri de hepatită virală, atît printre pacienții dializați ori tratați prin transplant, cît și printre personal (65). Într-un centru din Paris, antigenul $HB_s$ a fost decelat la 14 persoane cu transplant renal din 67, la 20 de dializați cronici din 88, și la 14 din cei 190, care alcătuiau personalul (66). Din 18 pacienți, care au primit transplant renal într-un centru din Elveția, la 12 s-a decelat infecția cu antigenul $HB_s$ iar la 7 din aceștia s-a dezvoltat o hepatită cronică persistentă (67). Toate aceste cîteva date, dintr-o literatură bogată de specialitate, arată ponderea importantă a hepatitei virale de tip B, în centrele de dializă renală și de transplante.

*Transmiterea hepatitei în stomatologie*. De mult timp, s-a remarcat riscul crescut al stomatologilor și al dentiștilor la îmbolnăvirea cu hepatită virală B, în cursul manoperelor dentare (68). De asemenea, nu trebuie subestimat riscul transmiterii hepatitei virale de la pacient la pacient, prin intermediul instrumentelor dentare, insuficient sterilizate, dat fiind prezența frecventă în salivă a antigenului $HB_s$ la purtătorii cronici de antigen.

O altă problemă, care a preocupat în ultimul timp, a fost aceea a riscului transmiterii virusului hepatitic B de la personalul stomatologic purtător de antigen $HB_s$, la pacienți. Cercetări făcute în acest sens au infirmat ipoteza transmiterii eventuale a virusului de la stomatologi și dentiști la pacienții lor (69). Totuși, acest risc nu poate fi infirmat întotdeauna, așa cum a arătat *Levin* și colab. (70), care au anchetat un focar de 13 cazuri de hepatită virală survenit la pacienții unui dentist convalescent de hepatită virală.

Riscul de transmitere a hepatitei virale de la personalul medico-sanitar, purtător de antigen $HB_s$ la pacienții pe care îi îngrijesc, pare să nu existe, după unele cercetări (71), dacă se respectă tehnica aseptică și antisepsia. Din această cauză, nu se consideră necesar a se trece la măsuri restrictive.

*Transmiterea prin acte nemedicale* deține un rol important, dat fiind varietatea și frecvența acestor manopere. Între acestea, uzul ilicit de droguri, prin injecții făcute fără măsuri de sterilizare, printre toxicomani, reprezintă o pondere importantă în S.U.A. și în alte țări occidentale, din morbiditatea prin hepatită virală, cu pericolul formării unui mare rezervor de virus hepatic B la aceste persoane (72). Hepatita virală la aceștia este de 10—100 de ori mai frecventă și 50—75 % este formată de hepatita virală de tip B.

Se cunosc apoi cazuri de transmitere prin tatuaj, circumcizie, puncția urechilor pentru pus cercei, precum și (chiar !) prin mușcătură umană (76).

### CALEA NEPARENTERALĂ

Studiile epidemiologice actuale demonstrează că o proporție importantă a cazurilor de hepatită virală B se transmit prin variate modalități „neparenterale". După o cercetare făcută de noi, în 26,9 % din cazurile de hepatită B, transmiterea a fost neparenterală, în 44 % parenterală (posibilă), iar în 29,5 % nestabilită (73). Într-o cercetare făcută în Elveția, s-a constatat o transmitere enterală în 38 % din cazuri,

una parenterală în 39 % și neelucidată în 23% din cazuri (26). Alți autori dau procentaje variate de transmitere „neparenterală" de la 28,3 %, după *Gajda* și colab. (74), la 17 %, după *Kasza* și colab. (75).

*Calea fecal-orală* prezintă, în cazul hepatitei virale B, un rol foarte limitat, în comparație cu hepatita virală A, unde această cale deține rolul principal.

*Transmiterea sexuală.* În ultimii ani, s-a adus o serie de probe, care pledează pentru transmiterea veneriană a hepatitei virale B, unii căutînd chiar să facă din hepatita virală B, a 3-a boală venerică, după gonoree și sifilis. Astfel, în 1973, *J. Heathcote* și *Sh. Sherlock* (77) au stabilit pe un grup de bolnavi de hepatită virală, că în 40 % din cazuri modul de transmitere era foarte probabil prin contact sexual, sau cel puțin contact intim (domestic). Alți autori au constatat o incidență mult crescută a antigenului $HB_s$ printre persoanele cu sifilis (9,1% față de 0,3 % în restul populației), la bolnavii din clinicile veneriene, precum și printre prostituate (78). Transmiterea sexuală este probabil, favorizată de prezența antigenului $HB_s$ în salivă, în spermă și în secreția vaginală. Alți autori consideră posibil acest mod de transmitere, dar nu suficient demonstrat (79).

*Transmiterea verticală* (gravidă-făt) este analizată pe larg în cap. *18*. Există mari variații și discordanțe, în ceea ce privește datele privind transmiterea infecției de la gravidă, pe cale transplacentară, la făt. Pare probabil că expunerea la antigenul $HB_s$ *in utero* nu produce în mod uzual boala la copiii gravidelor purtătoare de antigen și că acești copii nu sînt supuși unui risc important de a contracta boala clinică ori de a deveni purtători (78). Variațiile în infecțiozitatea gravidelor purtătoare asimptomatice de virus pot fi determinate de factori încă neprecizați sau de prezența sau absența antigenului *„e"*, care este considerat ca un „marker" al infecțiozității sîngelui cu antigen $HB_s$ (vezi și cap. *6*).

*Transmiterea intrafamilială.* Ultimii ani au adus numeroase dovezi despre răspîndirea intrafamilială a hepatitei virale B, altădată considerată puțin probabilă. Încă din 1973, noi am publicat o serie de observații, privind transmiterea „conjugală" a hepatitei virale de tip B (80), prin contactul intim dintre soț și soție : sărut ori contact sexual. Prezența virusului hepatitic B în salivă (extrem de frecvent la purtătorii de antigen $HB_s$), precum și în spermă și în secreția vaginală, explică suficient facilitatea producerii acestui mod de transmitere.

Contactul apropiat în familie (sărut, folosirea de obiecte comune pentru alimentație și băut) explică, de asemenea, acumularea de mai multe cazuri de hepatită B în aceeași familie, fie ca hepatită clinică, fie ca purtători asimptomatici, fie ca hepatită cronică ori ciroză. Astfel de „grupaje" familiale de cazuri de hepatită virală B au fost studiate de *Szmuness* și colab. (81), de *Bruguera* și colab. (82), de *Reeves* și colab. (83).

Într-o cercetare recentă, făcută de noi asupra răspîndirii intrafamiliale a virusului hepatitei virale B, am constatat familii cu 3—5 cazuri de infecție cu virus B : purtători asimptomatici, hepatite cronice, ciroze (84). Cîteva exemplificări ale acestor grupaje de cazuri familiale sînt prezentate în fig. 61 și 62.

*Transmiterea prin artropode hematofage.* Prevalența ridicată de purtători de $HB_sAg$ și de hepatite cronice în Africa (5—15 %) a sugerat ipoteza transmiterii virusului hepatitic B prin intermediul unor artropode sugătoare de sînge (țînțari

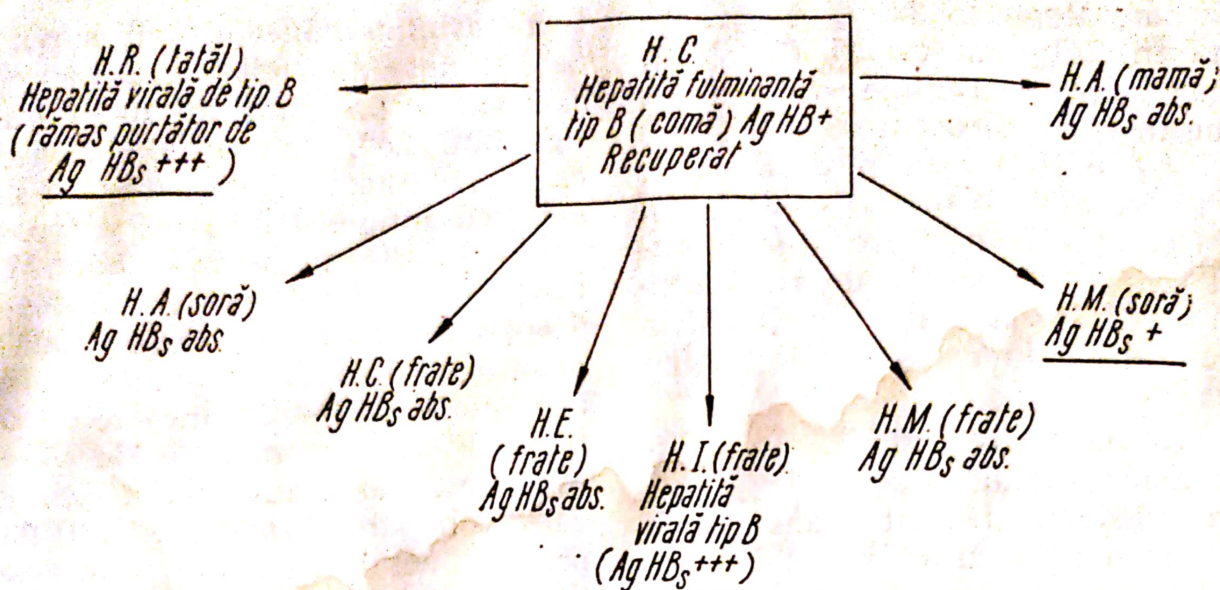



*Fig. 61.* — Observație de *răspîndire intrafamilială a infecției cu virus B al hepatitei* (4 din 9 membri ai familiei) (din lucrarea „Răspîndirea intrafamilială a hepatitei virale", *M. Voiculescu, M. Angelescu, I. Dancu* și colab.)

și altele). În 1972, *Prince* și colab. (85), examinînd 187 de colecții de țînțari, prinși în Kenya și Uganda, au detectat antigenul $HB_s$ în 28 din aceste probe, prin testul radioimunologic. Alți autori au hrănit țînțari

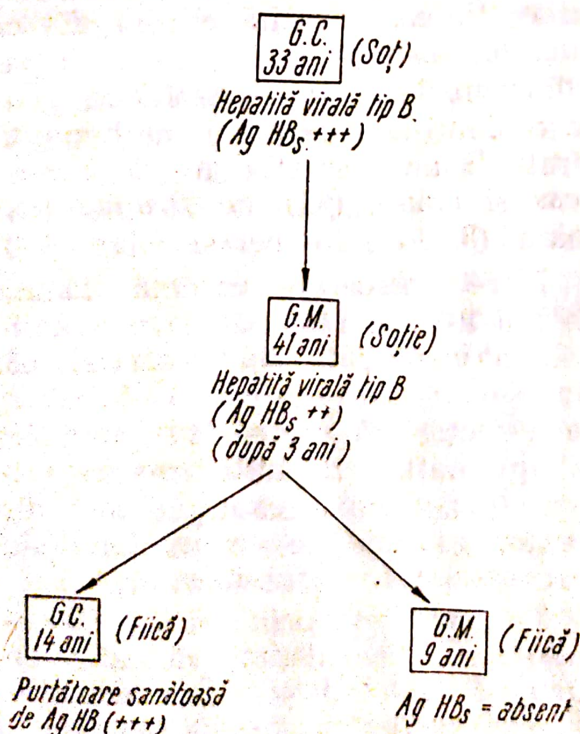



*Fig. 62.* — Observație de *răspîndire intrafamilială a hepatitei de tip B* (M. Voiculescu și colab.).

(Aedes aegyti) cu sînge pozitiv pentru $HB_s$ pe care l-au decelat apoi la țînțari (86). Rolul țînțarilor în transmiterea antigenului $HB_s$, a fost demonstrat și în Grecia de *Papaevangelou* (87) și în America Centrală (88).

Prezența antigenului $HB_s$ a fost demonstrată la 8 specii de țînțari din Africa.

S-au făcut cercetări în legătură și cu rolul gîndacului de bucătărie (Peri-planata americana) în transmiterea virusului hepatitic B. Transmiterea hepatitei virale B prin artropode hematofage are implicații epidemiologice deosebit de importante, complicînd și mai mult profilaxia acestei boli (89).

*Transmiterea aeriană.* Prezența antigenului $HB_s$ în saliva purtătorilor cronici și a bolnavilor, face posibilă transmiterea virusului hepatitic B prin picături de salivă și prin secreție faringiană.

## IMUNITATEA DUPĂ HEPATITA VIRALĂ B

Foștii bolnavi de hepatită virală B prezintă *anticorpi anti-$HB_s$*, care pot fi demonstrați prin metode

uzuale, numai cînd se află în cantități mari și numai prin metode foarte sensibile în majoritatea cazurilor. Acești anticorpi constituie o indicație pentru existența imunității specifice după hepatita virală B și pentru posibilitatea obținerii unei imunități active prin vaccinare cu antigen $HB_s$ (vezi și cap. *31*).

## BIBLIOGRAFIE


1. **Deinhardt Fr.** — Epidemiology and mode of transmission of viral hepatitis A und B, Amer. J. clin. Path., 1976, 65, 890.
2. **Chalmers Th.** — Viral hepatitis on the threshold of control, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 3.
3. **Szmuness W.** și colab. — Distribution of antibody to hepatitis A antigen, in urban adult populations, New Engl. J. Med., 1976, 295, 755.
4. **Tocan G.** — Contribuții la studiul epidemiologiei actuale a hepatitei virale acute, Teză de doctorat, I.M.F., București, 1976.
5. **Telniceanu A.** și colab. — Studiul sezonalității hepatitelor virale în Municipiul București, Microbiologia (Buc.), 1969.
6. **Voiculescu M., Angelescu M., Perederi S., State Doina** — Particularități epidemiologice și clinice ale hepatitei virale de tip B față de hepatita de tip A, Viața med., 1975, 3, 4.
7. **Grob P., Gassner M.** — Aspects epidemiol. de l'hepatite aigue, Med. et Hyg. (Geneve), 1973, 1 053, 655.
8. **Gabev E.** și colab. — Recherches sur l'hepatite en Bulgarie, Arch. Un. Med. Balk., 1976, 14, 1, 41.
9. **Williams S.** și colab. — Hepatitis A and facilities for preschool children, J. infect. Dis., 1975, 131, 491.
10. **Pattison Ch., Maynard J., Bryan J.** — Subhuman primate-associated hepatitis J. Infect. Dis., 1975, 132, 478.
11. **Meyers J.** și colab. — Foodborne hepatitis A in a general Hospital, J. Amer. med. Ass., 1975, 231, 1 049.
12. **Leger P.** și colab. — Hepatitis A: report of a commonsource outbreak, J. infect. Dis., 1975, 131, 163.
13. **Ruddy Sh.** și colab. — An epidemic of calm-assoc. hepatitis, J. Amer. med. Ass., 1969, 208, 649.
14. **Portnoy B.** și colab. — Oyster assoc. hepatitis, J. Amer. med. Ass., 1975, 233, 1 065.
15. **Dienstag I.** și colab. — Mussel-assoc. hepatitis type-A, Lancet, 1976, I, 561.
16. **Stille W.** și colab. — Austern-hepatitis. Dtsch. med. Wschr., 1972, 97. 145.
17. **Mosley J.** — Epidemies d'hépatite infectieuse ayant une source commune, Symp. eur. sur l'hépatite a virus, Praga, 29.IV.—3.X.1976.
18. **Viswanathan R.** — Certains epidemiological features of infectious hepatitis during the Delhi epidemic. În: Hepatitis frontiers, Churchill J. & A. Londra, 1957, p. 207.
19. **Wacker W.** și colab. — The Holy-Cross hepatitis outbreak, Arch. intern. med., 1972, 130, 357.
20. **Jumatov H. J., Dardik F. G.** — (Cu privire la o epidemie de boală Botkin de origine hidrică), Vop. Virus., 1958, 1, 39.
21. **Raska K.** — Epidemiology of infectious hepatitis, Intern. Symp. on infect. hepat., Varșovia, decembrie, 1956.
22. **Calomfirescu Al.** și colab. — Hepatita epidemică în București (1952—1955). Aspecte epidemiologice, Stud. Cercet. Inframicrobiol., 1954, 5, 23.
23. **Balicenko M. F.** — (Căile de răspîndire a hepatitei epidemice într-o colectivitate închisă), Zh. Mikrobiol. (Mosk.), 1959, 4, 71.
24. **Benenson A.** — Control of communicable diseases in man, ed. a XII-a, American Publ. Health. Association, Washington, New-York, 1975.
25. **Meenan P.** — Late infectivity in hepatitis, Lancet, 1951, 1, 447.
26. **Moeschlin P.** și colab. — Hepatitis Epidemiologie, 1974, Schweiz. med. Wschr., 1975, 41, 1 304.
27. * * * L'hépatite virale, Org. mond. Sante, Ser. Rapp. techn., 1975, 570.
28. **Findlay G.** și colab. — Hepatitis after yellow-fever inoculation, Lancet, 1944, II, 301.
29. **Lürman A.** — Eine Ikterus-epidemie, Berl. klin. Wschr., 1885, 22, 20.
30. **Babeș V. T.** și colab. — Investigation on HBs subtypes, Rev. Roum. Med. Virol., 1975, 26, 147.
31. **Sabău Monica** și colab. — Distribuția subtipurilor antigenului B al hepatitei virale în cîteva județe din România, Bact. și Virus. (Buc.), 1976, 21, 17.

32. * * * — Morb. and Mortal. Week. — Report, 1976, 25, 47.
33. **Nielsen O. J.** — Carriers of hepatitis B antigen and hepatitis B virus, Oficiul regional pentru Europa al O.M.S. Working Group on Viral Hepatitis (WHO), Bucureşti, 25—29.VIII.1975.
34. **Roques C.** şi colab. — L'antigène Au dans une population rhumatologique, Nouv. Presse méd., 1975, 4, 1 877.
35. **Hasslacher Ch.** şi colab. — Australia-Antigen bei Diabetikern, Dtsch. med. Wschr., 1973, 7, 301.
36. **Szmuness W.** şi colab. — Hepatitis B antigen and antibody in blood donors, J. infect. Dis., 1973, 127, 17.
37. **Golosova V. T.** şi colab. — Studiu asupra rolului epidemiologic al purtătorilor de antigen Au şi donatori, Zh. Mikrobiol. (Mosk.), 1974, 1, 102.
38. **Tudor V.** şi colab. — Incidenţa antigenului Au şi a anticorpilor Au într-o colectivitate şcolară de adolescenţi la un an după stingerea epidemiei, Viaţa med., 1971, 14, 651.
39. **Voiculescu M.** şi colab. — Cercetarea antigenului Au în hepatitele cronice şi cirozele post-hepatitice, Viaţa med., 1971, 14, 655.
40. **Nicolaescu T.** — L'antigène Au dans la physiopathologie de la chronicisation de l'hépatite, Rev. Roum. Morphol. 1976, 13, 109.
41. **Buligescu L.** şi colab. — Studii asupra antigenului Au în hepatitele cronice, cirozele hepatice şi hepatitele acute vindecate fără defect, Med. interna (Buc.), 1976, 4, 264.
42. **Mazzur S.** — Menstrual blood as a vehicle of Au-antigen transmission Lancet, 1973, 1, 749.
43. **Grob P., Jemelka H.** — SH antigen in bile, Lancet, 1971, 1, 206.
44. **Serpeau D.** şi colab. — Hepatitis assoc. antigen, in human bile, Lancet, 1971, II, 1 266.
45. **Ward R.** şi colab. — Hepatitis B antigen in saliva and mouth washing, Lancet, 1972, II, 726.
46. **Heathcote Jenny** şi colab. — Hepatitis B antigen in saliva and semen, Lancet, 1974, 1, 71.
47. **Villarejos V.** şi colab. — Role of saliva, urine and feces in the transmission of type B hepatitis, New Engl. J. Med., 1974, 292, 1 375.
48. **Wong I.** şi colab. — Detection of Hepatitis B antigen in the saliva. Med. J. Aust., 1976, 63, 52.
49. **Darani M., Gerber M.** — Hepatitis-B antigen in vaginal secretions, Lancet, 1974, II, 1 008.
50. **Linnemann C., Goldberg St.** — $HB_sAg$ in breast milk, Lancet, 1974, II, 155.
51. **Boxall E.** şi colab. — Hepatitis B surface antigen in breast milk, Lancet, 1974, II, 1 007.
52. **Carniero de Mousa M.** — Antigen der Hepatitis B im Urin, Münch. med. Wschr., 1973, 51—52, 2 303.
53. **Scolise G., Mura M.** — Au-antigen in urine, Lancet, 1973, II, 1 394.
54. **Linnemann C., Goldberg St.** — Hepatitis B antigen in saliva and semen, Lancet, 1974, I, 320.
55. **Magnius L. O.** şi colab. — New antigen-antibody system. Clinical significance in long-term carriers of hepatitis B surface antigen, J. Amer. med. Ass., 1975, 231, 356.
56. **Schiff E.** — Epidemiology of virus B hepatitis, Med. clin. N. Amer., 1974, 59, 835.
57. **Prince A. M.** şi colab. — Immunologic distinction between infectious and serum hepatitis, New. Engl. J. Med., 1970, 282, 897.
58. **Findlay M., Martin H.** — Jaundice following yelow-fever immunization, Lancet, 1943, 1, 678.
59. **Krugman S.** şi colab. — Infections hepatitis, J. Amer. med. Ass. 1967, 200, 365.
60. **Barker L.** şi colab. — Transmission of Serum Hepatitis, J. Amer. med. Ass. 1970, 211, 1 509.
60 bis. **Drake M. E.** şi colab. — Effect of nitrogen mustard on virus B in whole blood, Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1952, 80, 319.
61. **Conrad M., Knodell R.** — Viral hepatitis (1975), J. Amer. med. Ass., 1975, 233, 1 277.
62. **Voiculescu M., Angelescu M.** — Post-inoculation hepatitis. Simp. intern. asupra hepatitei epidemice, Varşovia, decembrie 1956.
63. * * * Hepatitis hazard in regular haemdyalisis, Brit. med. J., 1972, 4, 501.
64. **Milcov V.** şi colab. — Antigenul Au şi anticorpii specifici într-o secţie de hemodializă, Viaţa med., 1971, 14, 663.
65. **Briggs W.** şi colab. — Hepatitis affecting hemodyalisis and transplant patients , Arch. intern. Med., 1973, 132, 21.
66. **Leski M.** şi colab. — L'antigène Au dans une unité d'hemodyalise et de

transplantation renale, Presse med., 1971, 9, 391.
67. **Haltinner M.** și colab. — Au-Antigenämie und Hepatitis nach Nierentransplantation, Schweiz. med. Wschr., 1976, 106, 1 012.
68. **Denning A., Fleischer K.** — Die Hepatitis infectiosa als Berufskrankheit bei Zahnarzten, Med. Welt. Stuttg., 1966, 45, 2 418.
69. **Williams S.** și colab. — Dental infection with hepatitis B, J. Amer. med. Ass., 1975, 232, 1 231.
70. **Levin M. L.** și colab. — Hepatitis B transmission by dentists, J. Amer. med. Ass., 1974, 228, 1 139.
71. **Alter H.** și colab. — Health-care workers positive for hepatitis B surface antigen. Are their contacts at risk ? New Engl. J. Med., 1975, 292, 454.
72. **Seef I.** — Hepatitis in the drug abusers, Med. Clin. N. Amer., 1975, 59, 843.
73. **Voiculescu M., State Doina** și colab. — Hepatita virală de tip B ; incidența și transmiterea neparenterală, Viața med., 1973, 21, 971.
74. **Gajda A.** și colab. — Com. al VI-lea Congr. intern. de patol. infecț., Varșovia, 23—27.IX.1974.
75. **Kasza L.** și colab. — Hepatita virală acută de tip B prin infecție neparenterală, Viața med., 1974, 4, 9 (serie nouă).
76. **Mac-Quarie M.** și colab. — Hepatitis B transmitted by a human bite, J. Amer. med. Ass., 1974, 230, 723
77. **Heathcote J., Sherlock Sheila** — Spread of type B hepatitis in London, Lancet, 1973, 1, 1 468.
78. **Papaevangelou J. G.** — The epidemiology of hepatitis B, Oficiul regional pentru Europa al O.M.S., Working Group on Viral Hepatitis (WHO), București, 25—29.VIII.1975.
79. **Fass R.** — Sexual transmission of viral hepatitis, J. Amer. med. Ass., 1974, 230, 861.
80. **Voiculescu M.** și colab. — Hepatita virală de tip B de transmitere conjugală, Viața med., 1973, 22, 1 027.
81. **Szmuness W.** și colab. — Familial clustering of hepatitis B infection, New. Engl. J. Med. 1973, 289, 1 162.
82. **Bruguera M.** și colab. — Familial clustering of hepatitis B antigen, Brit. med. J., 1974, 3, 495.
83. **Reeves W.** și colab. — Familial clustering of hepatitis B antigen among indians, J. infect. Dis., 1975, 1, 67.
84. **Voiculescu M., Angelescu M., Căruntu Verona, Dancu I., Perederi S., State Doina** — Răspîndirea intrafamilială a hepatitei B (sub presă).
85. **Prince A.** și colab. — Hepatitis B antigen in wild-cought mosquitoes în Africa, Lancet, 1972, II, 247.
86. **Metselear D.** și colab. — Hepatitis B antigen in colony mosquitoes, Lancet, 1973, II, 758.
87. **Papaevangelou G., Kremastinou T. K.** — Role of mosquitoes in transmision of hepatitis B virus, J. infect. Dis., 1974, 130, 78.
88. **Byrom N.** și colab. — Role of mosquitoes in transmission of hepatitis B antigen, J. infect. Dis., 1973, 2, 259.
89. **Norec Ionela** — Rolul artropodelor ca agenți vectori in hepatita virală, Bact. și Virus. (Buc.), 1976, 3, 143.

# HEPATITA POSTTRANSFUZIONALĂ (după sînge și derivate)

## DEFINIȚIE ȘI IMPORTANȚĂ. FRECVENȚĂ

Prin hepatita posttransfuzională se înțelege hepatita virală (icterică sau anicterică), care apare între 15 și 180 de zile de la transfuzia cu sînge ori cu derivate de sînge, fiind determinată de unele virusuri hepatotrope.

Transmiterea virusurilor hepatitei virale prin sînge ori prin unele din derivatele acestuia *constituie una din cele mai grave complicații ale utilizării sîngelui* și a derivatelor respective în practica medicală. Hepatita posttransfuzională reprezintă gravitatea unei *boli iatrogene* (cu responsabilitatea respectivă) și deține, totodată, o pondere importantă în morbiditatea prin hepatita virală. Evaluată numai după cazurile spitalizate, proporția hepatitei posttransfuzionale din totalul cazurilor de hepatită virală a fost următoarea: 11,9—12,7% (între 1960 și 1965) și 6,7 % (în 1970—1974), după statistica noastră (1, 2); 8%, în Anglia; 28%, la Göttingen, în R. F. Germania, după *Thomassen* (3).

La acest aspect, se adaugă gravitatea hepatitei posttransfuzionale, a cărei letalitate este sensibil mai mare decît a hepatitei virale (în general), variind (după autori) între 6 și 28 %, iar după experiența noastră între 5,5 și 12 % (1, 4).

Această pondere importantă a hepatitei posttransfuzionale, care — cu mici modificări — se menține an de an este determinată de următorii factori:

— *Purtătorii* (aparent sănătoși) *de virus hepatitic* reprezintă în Europa o proporție de 0,1—5 %. Proporția variază de la țări la țări (și continente). Nu dispunem încă de metode practice, suficient de sensibile, pentru a decela pe toți acești purtători de virus și a-i elimina dintre donatorii de sînge.

— Există și *alte virusuri* (nu toate cunoscute), care sînt responsabile de o însemnată proporție a hepatitei posttransfuzionale *(vide infra)*.

— *Utilizarea în terapeutică a sîngelui și a celor peste 30 de sortimente preparate din sînge* (terapeutice și de diagnostic) este într-o continuă creștere. Astfel, în Franța, într-o perioadă de 10 ani, cantitatea de sînge folosită a crescut de la 35 000 de flacoane pe an, la 400 000 de flacoane pe an. În Anglia, creșterea anuală de sînge utilizat a fost în medie de 5,8 %. În S.U.A., se fac anual, în ultimii ani, cîte 6 milioane de transfuzii pe an (cu circa

2 000 morţi prin hepatită virală). În ţara noastră, după *Apăteanu* (5), cantitatea de sînge utilizată s-a dublat în 1974, faţă de 1955.

Mai menţionăm că, în 1950, se aprecia că se utiliza, pe plan mondial, de 50 ori mai mult sînge decît în 1938.

— La aceşti factori se adaugă şi riscul de a contracta hepatita virală al celor care, prin profesiunea lor, lucrează în contact cu sînge : personal medico-sanitar şi îndeosebi cei din centrele de sînge şi de hemodializă (vezi şi cap. *30).*

*Frecvenţa hepatitei posttransfuzionale.* Stabilirea exactă a frecvenţei hepatitei posttransfuzionale este în funcţie de modul cum se cercetează :

a) *Cantitatea de sînge transfuzat* (exprimată în unităţi). Unitatea standard de sînge transfuzat este de 450 ml (în ţara noastră această unitate este flaconul de 250 ml). Riscul pe 1 000 unităţi de sînge este de : 6 cazuri de hepatită virală, în Elveţia (57) ; 6,4 cazuri, în Anglia (10) ; 5 cazuri, în S.U.A. (52). În ţara noastră, riscul este evaluat la 0,9—1,2 cazuri pe 1 000 unităţi sînge (5) (socotind unitatea însă de 250 ml).

b) Urmărirea tuturor celor transfuzaţi, printr-un *studiu prospectiv,* clinic şi de laborator, *timp de 6 luni* de la transfuzie, oferă o evidenţă exactă a cazurilor de hepatită posttransfuzională, depistînd şi hepatitele anicterice, de 2—4 ori mai frecvente decît cele icterice. Într-o astfel de cercetare prospectivă, efectuată la Bucureşti de *Ilea* şi colab. (33) pe 586 de persoane transfuzate, s-a constatat o frecvenţă a hepatitei virale de 10,4 %, dintre care mai mult de jumătate (5,6 %) au fost hepatite virale anicterice. După *Hampers* (34), cercetînd şi formele anicterice frecvenţa hepatitei posttransfuzionale creşte **de 10 ori.**

c) Un factor important este frecvenţa cu care virusurile hepatitice (A, B şi altele) sînt prezente în sîngele ori în derivatele respective : modul cum se controlează prezenţa antigenului HB şi se elimină donatorii respectivi (tehnicile folosite, acurateţea executării). În mare parte, influenţează şi procentul purtătorilor din populaţie, precum şi faptul (arătat mai înainte) că *donatorii plătiţi* („sînge comercial") provoacă de 10 ori mai frecvent hepatita virală decît *donatorii benevoli,* chiar dacă sîngele este negativ pentru $HB_s$.

d) *Starea de imunitate a populaţiei faţă de hepatita virală* (mai ales faţă de tipul B) influenţează de asemenea frecvenţa. Diferite studii au arătat că după transfuzia de sînge cu antigen $HB_s$, numai 50—60 % din persoanele (adulte) transfuzate fac hepatită virală într-un interval de 30—200 de zile. Restul se apreciază că sînt imune şi deci refractare la boală. După *Soulier,* un titru în anticorpi anti-$HB_s$ de cel puţin 1/10 este suficient pentru protecţie.

e) Frecvenţa mai variază şi după *tipul bolnavilor transfuzaţi* şi după numărul de transfuzii efectuate. Astfel, la bolnavii cu insuficienţă renală, supuşi dializei, studiaţi de *Monges* şi colab. (35), frecvenţa hepatitei virale a fost de 21 %, iar din 24 de transplante renale, 5 au făcut hepatită virală dintre care 3 cu evoluţie letală. Pe 110 pacienţi supuşi operaţiei pe cord deschis, s-a constatat o frecvenţă a hepatitei virale de 51 %, dintre bolnavii care au primit sînge „comercial" (donatori plătiţi) (19). Pe 108 pacienţi pe cord deschis şi cu transfuzii multiple, cu sînge de la donatori voluntari, negativ pentru $HB_s$, au făcut totuşi 12 (11 %) hepatită posttransfuzională (10).

f) *Frecvența hepatitei este proporțională și cu numărul de transfuzii efectuate.* Astfel, după o evaluare, 2—6 transfuzii au fost urmate de hepatită virală în 26 % din cazuri, iar după 7—12 transfuzii — în 41 % din cazuri (36). După o altă statistică o singură transfuzie de sînge implică un risc de 1,4 % de apariție a hepatitei virale, în timp ce după 6 transfuzii de sînge, riscul este de 8,3 %. În concluzie, cu fiecare flacon (unitate) sau transfuzie în plus, riscul de apariție a hepatitei virale crește proporțional.

g) *Vîrsta.* Sugarii și copiii mici, lipsiți de imunitate antihepatitică, sînt mai expuși să facă hepatite virale după transfuzii de sînge, decît adulții. Astfel, intr-un studiu făcut la București de *Silvia Bruckner* și colab. (37) din 75 de copii (inclusiv sugari), care au primit transfuzii cu sînge ori cu plasmă, 55 (75,2%) au făcut în răstimp de 6 luni hepatită posttransfuzională.

## ETIOLOGIE

Pînă acum cîțiva ani etiologia acestei hepatite virale părea simplă, *virusul hepatitei B fiind considerat responsabil de majoritatea cazurilor,* în timp ce restul era atribuit — ipotetic — virusului hepatitic A, cu incubație scurtă.

În ultimii 2—3 ani, aspectul problemei s-a schimbat total, din cauza următoarelor constatări :

— Prin eliminarea purtătorilor de virus hepatitic B (antigen $HB_s$), decelați cu cele mai sensibile tehnici, dintre donatorii de sînge, frecvența hepatitei posttransfuzionale nu a fost radical modificată, apreciindu-se o scădere de numai 25—30% (6). În prezent, autori din S.U.A. consideră că *numai 20 % din hepatita posttransfuzională actuală poate fi atribuită virusului B al hepatitei virale* (7). Alți autori constată proporții deosebite. În cele 423 de hepatite posttransfuzionale, cercetate de noi, 44 % au fost de tip B (32 % avînd antigen $HB_s$, iar 12 % avînd anticorpi anti-$HB_s$), restul fiind de etiologie neprecizată (2).

— Cercetări prospective, cu utilizarea tehnicilor sensibile și specifice actuale de detectare a etiologiei prin virusul A și B, completate cu teste serologice, privind alte etiologii virale (mononucleoza infecțioasă, virusul citomegalic, virusul herpetic) au demonstrat că o mare parte (70—80 %) a hepatitei posttransfuzionale actuale rămîne de etiologie necunoscută, fiind denumită provizoriu *hepatita „non A, non B“* (8, 9, 10).

Virusul (Epstein-Barr) al mononucleozei infecțioase, virusul citomegalic și mai rar alte virusuri (virusul herpetic, rubeolic) au fost demonstrați ca agenți ai unor hepatite posttransfuzionale (11, 12).

— Studii, pe sute de cazuri, privind incubația hepatitei posttransfuzionale, au arătat o însemnată proporție de hepatită virală cu *incubația sub 50 de zile* (care teoretic nu putea fi atribuită virusului B). Astfel, în studiul nostru din Clinica I de boli infecțioase din București, pe 423 de hepatite posttransfuzionale (1970—1974), *64 % au prezentat o incubație sub 42 de zile* (2). Pe o statistică din 1965, pe 718 cazuri, *Mosley* a constatat o proporție de 34,8 % de hepatite posttransfuzionale cu incubația sub 50 de zile.

Toate aceste date au ridicat justificate îndoieli asupra rolului majoritar atribuit pînă acum virusului hepatitic B. Cercetări recente tind să dovedească existența altor virusuri în etiologia hepatitei posttransfuzionale, unele cunoscute, altele necunoscute (un nou virus hepatitic : virusul C ?). În acest mod, se verifică justețea concepției lui *Șt. Nicolau*

și colab., emisă încă după 1945, asupra existenței unei familii de virusuri hepatitice, care în perioada cercetată nu putea fi încă sigur probată prin teste specifice, atunci necunoscute (13).

## VIRUSUL HEPATITIC B

Pînă la descoperirea antigenului $HB_s$, ca „marker" specific al virusului hepatitei B, rolul acestui virus în producerea hepatitei posttransfuzionale *era apreciat numai după durata incubației:* între 50 și 180 de zile. Posibilitățile actuale de detectare a antigenului $HB_s$ au permis *depistarea purtătorilor de virus hepatitic B*, atît ca purtători aparent „sănătoși", cît și ca purtători cu *leziuni cronice ignorate* (hepatită cronică, ciroză, nediagnosticate clinic).

Transfuzia de sînge conținînd antigen $HB_s$ este strîns și neîndoielnic corelată statistic cu determinarea de hepatită posttransfuzională. Frecvența de 40—60 % depinde și de gradul de imunitate al primitorului, variabil după populația din care provine. Într-o cercetare, în care s-a urmărit nu numai hepatita posttransfuzională, dar și seroconversiunea pentru virusul $HB_s$ (hepatita inaparentă), *Gocke* și colab. au constatat o frecvență de 74 %, în timp ce în grupul de control (care a primit sînge fără antigen $HB_s$), numai 6 % au făcut hepatită virală. Statistica citată datează din 1970 și este evident semnificativă statistic. *Eliminarea donatorilor de sînge, purtători de virus B, a modificat însă în ultimii 5—6 ani profilul etiologic al hepatitei posttransfuzionale*, în țările unde se procedează astfel.

Proporția de depistare a purtătorilor de antigen $HB_s$ este în funcție de sensibilitatea tehnicilor folosite și a reactivilor respectivi. Se apreciază, totuși, că majoritatea purtătorilor de antigen $HB_s$ dețin o cantitate suficientă de antigen în sînge, pentru a fi decelată, chiar cu tehnicile de valoare medie, cum este contraimunelectroforeza. *Este sigur însă că, o proporție din aceștia, cu mai puțin antigen, rămîn neidentificați.* Prin folosirea celor mai sensibile tehnici (testul radioimun, hemaglutinarea pasivă inversă), se obțin cifre mai ridicate și totodată se constată importante variații în prevalența antigenului $HB_s$ atît în populație, cît și la donatorii de sînge, după țări, regiuni, grupe de populație.

Incidența donatorilor cu antigen $HB_s$ în sînge variază după arii geografice între 0,06 și 1,47% (14). În țara noastră, *Popovici* și *Ritman* au constatat în 1970, la București, 0,47% purtători de antigen $HB_s$, printre donatorii de sînge (15). În anii următori, folosind tehnici mai sensibile, aceiași cercetători au depistat 2% purtători de $HB_s$ printre donatorii de sînge (16). În Franța, *Soulier* și colab. au constatat 0,58% purtători de antigen $HB_s$ la donatorii de sînge (17).

O importantă deosebire apare între *donatorii plătiți* („de profesie"), care sînt mult mai frecvent purtători de antigen, față de cei benevoli: 4,4%, față de 2%, la București (15). După *Soulier*, donatorii plătiți transmit de 10 ori mai frecvent hepatita virală, în comparație cu cei benevoli. În acest sens, pledează și statistica lui *Alsever* (18), care a constatat că riscul de hepatită virală, pe unitate de sînge transfuzată, a fost de 0,3%, de la donatorii benevoli, și de 3,2%, de la donatorii „de profesie". După *Walsh* (19), frecvența purtătorilor de antigen $HB_s$ a fost de 6,3%, printre donatorii de sînge plătiți, față de numai 0,6%, printre donatorii benevoli.

Este de observat că *purtătorii asimptomatici de antigen $HB_s$* (clinic sănătoși) prezintă anormalități bio-

chimice și histologice în 80—100% din cazurile cercetate (20, 21, 22).

În afară de purtătorii „aparent sănătoși", incidental pot dona sînge și persoane cu hepatită cronică sau cu ciroză, ignorate de mai mulți ani. Exemplificator, în acest sens, este cazul relatat de *Creutzfeld* și colab. (23), după care un cirotic ignorat, purtător de virus B a donat sînge timp de 10 ani, la 53 de persoane, dintre care 17% au făcut hepatită virală.

În ceea ce privește *antigenul* $HB_c$ (antigenul central al virusului B), acesta nu se constată de obicei la donatorii de sînge.

*Anticorpii anti-*$HB_s$ se detectează de rutină prin tehnicile uzuale (contraimunelectroforeză, imunodifuzie) și serul respectiv poate fi folosit ca antiser în tehnicile respective (dacă titrul este înalt) sau la prepararea imunoglobulinelor specifice anti-$HB_s$. Prezența acestor anticorpi *nu constituie o contraindicație la donarea de sînge* (31). Ei pot fi decelați la 3—8% dintre donatorii de sînge (24).

*Anticorpii anti-*$HB_c$, care permit (după ultimele cercetări), o decelare de 100% a *purtătorilor de virus aparent sănătoși,* sînt un martor constant și fidel al replicării virusului și deci al unei infecții cu virus hepatitic B. În prezent, însă, detectarea acestor anticorpi este restrînsă la domeniul cercetării, din cauza dificultăților de preparare a antigenului $HB_c$ pentru dozaj.

*Prezența virusului hepatitic B (antigenul* $HB_s$*) în derivatele de sînge.* Prezența virusului B în *sîngele total,* cercetat la donatori, variază larg după regiuni și țări de la 0,2—2%.

Derivatele de sînge, provenite din sînge $HB_s$ pozitiv, se comportă diferit, în această privință, în funcție de modul de preparare (prin care se poate elimina sau nu antigenul $HB_s$).

a) *Derivate de sînge, care pot conține virusul B :*

— *Concentratele de hematii* (masă eritrocitară), *de leucocite* (masă leucocitară) ori *de trombocite* (masă trombocitară) au un risc comparabil cu al sîngelui total. Transfuzia de trombocite a provocat în 9 din 13 cazuri (69%) hepatita A (26).

— *Hematiile congelate,* din cauza faptului că au fost spălate de mai multe ori, înghețate și tratate în mod special, prezintă un risc foarte mic sau nul (25).

— *Plasma, fibrinogenul, globulina antihemofilică* și *trombina* prezintă un risc mare de transmitere a hepatitei B.

Plasma, îndeosebi flacoanele care conțin plasmă recoltată de la mai multe persoane, prezintă, în comparație cu sîngele, un risc mult crescut de hepatită virală, de 5—20% (27), risc care nu a fost diminuat nici prin iradierea plasmei cu raze ultraviolete. În prezent, amestecul de plasmă colectată de la mai puține persoane (1—2 litri) și controlată prin eliminarea donatorilor $HB_s$ pozitivi oferă un risc ceva mai redus.

Fibrinogenul prezintă un risc foarte mare în transmiterea hepatitei, de 14,1% după *Philips* (28), pînă la 70% după *Diamond* (29).

Fracțiunile coagulante, criococentratele, complexul protrombinic și factorul IX pot transmite virusul hepatitic B. O epidemie de hepatită, constînd din 4 cazuri de hepatită B și 7 cazuri de hepatită „non B", a apărut în decurs de 6 luni, după administrarea de crioprecipitat de factor VIII, într-un centru de tratat hemofilia, din cei 18 care au primit preparatul (30).

Trombina (extrasă din fracțiunea Cohn III 2), conținînd virusul, a provocat hepatita virală în 70% din cazurile în care s-a administrat ca hemostatic (38).

— *Serul de convalescent* (anti-rujeolic etc.), astăzi scos din uz, prezintă un risc de transmitere a hepatitei tot atît de mare ca și plasma: 49%, cu o mortalitate de 19%, după *Bacalova* și *Velicicov* (47) și de 30% după *Iablocova* (48).

b) *Fracțiuni de sînge care nu conțin virusul hepatitic B:*

— *Albumina* (preparată prin încălzire la 60°, timp de 10 ore).

— *Imunoglobulinele* (standard și specifice) preparate după metoda Cohn.

De asemenea, ar fi fără risc: *fibrina* (bureți de fibrină) și *plasminogenul*.

## ALTE VIRUSURI, AGENȚI AI HEPATITEI POSTTRANSFUZIONALE

Prin eliminarea donatorilor cu virus hepatitic B (antigenul $HB_s$) nu se reduce decît parțial (20—30%) frecvența hepatitei posttransfuzionale. În acest sens, pledează studii recente, care demonstrează că în majoritatea cazurilor (60—80%) alte virusuri sînt implicate în producerea hepatitei postransfuzionale (8, 9, 10).

*Virusul hepatitei A* este incriminat pentru restul hepatitelor virale. Dispunem însă de puține probe în acest sens; de asemenea, nu există dovezi pentru existența unor purtători cronici de virus hepatitic A.

*Virusul Epstein-Barr* al mononucleozei infecțioase și *virusul citomegalic* sînt, de asemenea, incriminați în etiologia hepatitelor posttransfuzionale. Excepțional, sînt incriminate și alte virusuri: *virusul herpetic, virusul rubeolic, virusurile Coxsackie* etc.

Cu toate aceste posibilități, trei studii recente citate (8, 9, 10) nu au putut pune în evidență, în cazurile cercetate de hepatită posttransfuzională, nici virusul hepatitic B, nici celelalte virusuri amintite. În cercetarea lui *Prince* și colab. (8), din 51 de cazuri de hepatită posttransfuzională, un număr de 36 (71%) au rămas neelucidate etiologic, făcîndu-se presupunerea existenței unui nou virus hepatitic: tip „C". *Feinstone* și colab., pe 22 cazuri de hepatită posttransfuzională, negative pentru virusurile hepatitice B și A, au constatat în 9 cazuri teste serologice pozitive pentru virusul citomegalic, iar în celelalte 13 cazuri presupun că intervine un alt virus, însă necunoscut (9). *Alter* și colab. (10), din 12 cazuri de hepatită posttransfuzională urmărite prospectiv, numai în 4 cazuri au constatat o infecție de tip B, restul fiind negative pentru alte etiologii virale, probabil virusuri necunoscute („non A, non B").

## CLINICA HEPATITEI POSTTRANSFUZIONALE

Infecția cu virus hepatitic se obține cu cantități din cele mai *infime de material infecțios* (sînge ori plasmă): *0,0001—0,00001 ml* fiind suficiente, după *Drake*, 1952, citat de *Murphy*.

În transfuziile de sînge, se administrează cantități mult mai mari de virus și anume, o doză de 50 000 ori mai mare decît cantitatea minimală suficientă, ceea ce ar explica, după *Preuner* (39), gravitatea hepatitei posttransfuzionale. Problema dozei infectante și a relației cu durata incubației și cu gravitatea hepatitei virale, nu sînt încă lămurite.

*Incubația* hepatitei posttransfuzionale variază mult, între 15 și 180 de zile, fiind mai degrabă în legătură cu tipul de virus. Problema ridicată recent, a unui nou virus hepatitic, tipul „C" (?) este sprijinită și de durata incubației unor hepatite posttransfuzionale, problemă pusă încă din 1962 de diverși autori, între care și de *Mosley* (40). Luînd ca limită maximă, pentru incubația hepa-

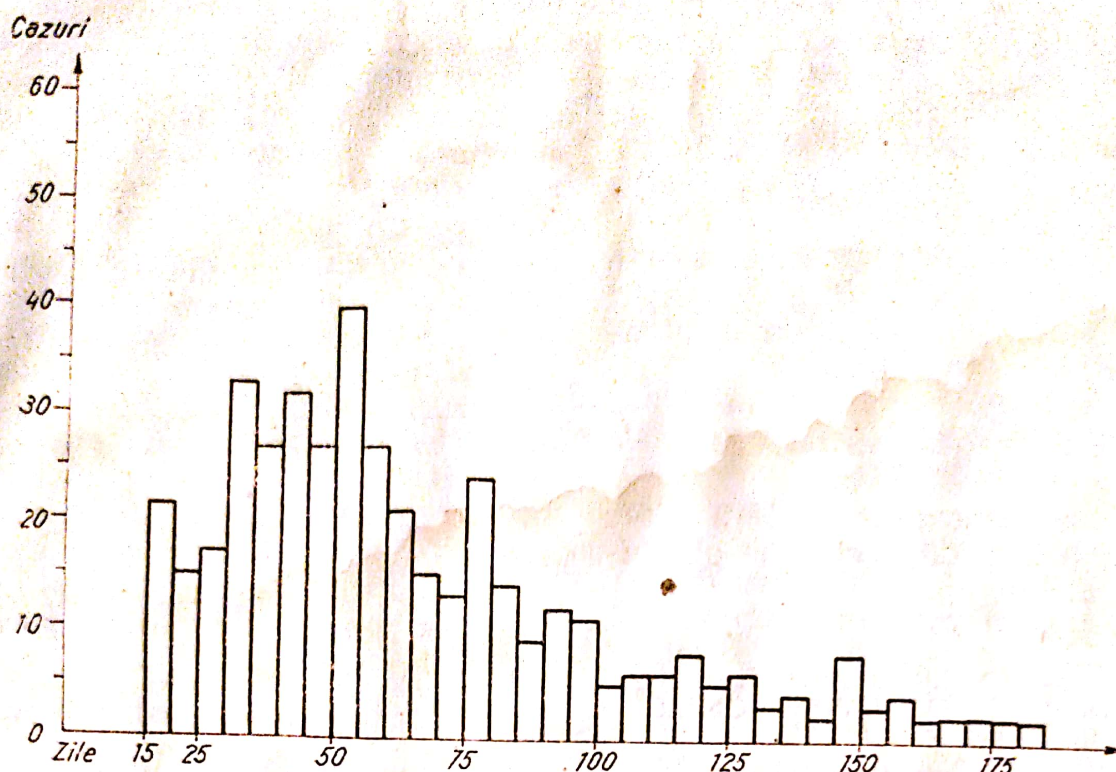



*Fig. 63. — Distribuția perioadelor de incubație în hepatita posttransfuzională (după Mosley).*

titei A, durata de 50 de zile, iar ca limită minimă, pentru incubația hepatitei B, durata de 60 de zile, autorul a constatat, din studiul a 718 cazuri de hepatită posttransfuzională (după o singură transfuzie) că, la 34,8% din cazuri, durata incubației se situa sub 50 de zile (cazuri din perioada 1961—1965) (fig. 63).

Într-o lucrare apărută în 1968 (1), pe 335 de cazuri de hepatită posttransfuzională, internate în Spitalul clinic de boli infecțioase „Colentina", noi am constatat o perioadă de incubație sub 45 de zile în 32,5% din cazuri. În lucrarea efectuată, pe bolnavi din același spital, însă în perioada 1970—1974, pe 432 de cazuri, proporția de hepatite cu incubație scurtă, sub 42 de zile, a fost de 37,1% (deci în creștere), iar proporția celor cu incubația sub 50 de zile a fost de 50,3% (2).

Creșterea proporției de hepatite virale cu incubație scurtă se poate atribui scăderii hepatitei virale de tip B, printr-o eliminare parțială a donatorilor de sînge cu antigen HB s. Deosebită pare și problema unei *perioade de incubație intermediară*, între limita superioară a hepatitei A și cea inferioară a hepatitei B, care pune problema unui factor special, probabil imunologic ori de altă natură (41).

În cele 423 de cazuri de hepatită posttransfuzională studiate de noi (2), domină proporția de cazuri de hepatită virală cu incubație sub limita celei a hepatitei B, așa cum rezultă din fig. 64.

*Forme clinice și evoluție.* Din acest punct de vedere, este important dacă studiul s-a făcut prospectiv și s-a înregistrat și cazurile anicterice și formele subclinice (care formează majoritatea) sau dacă aprecierea s-a făcut numai pe cazurile spitalizate, situație în care se selectează numai cele icterice și mai rar cele ușoare, la limita clinică.

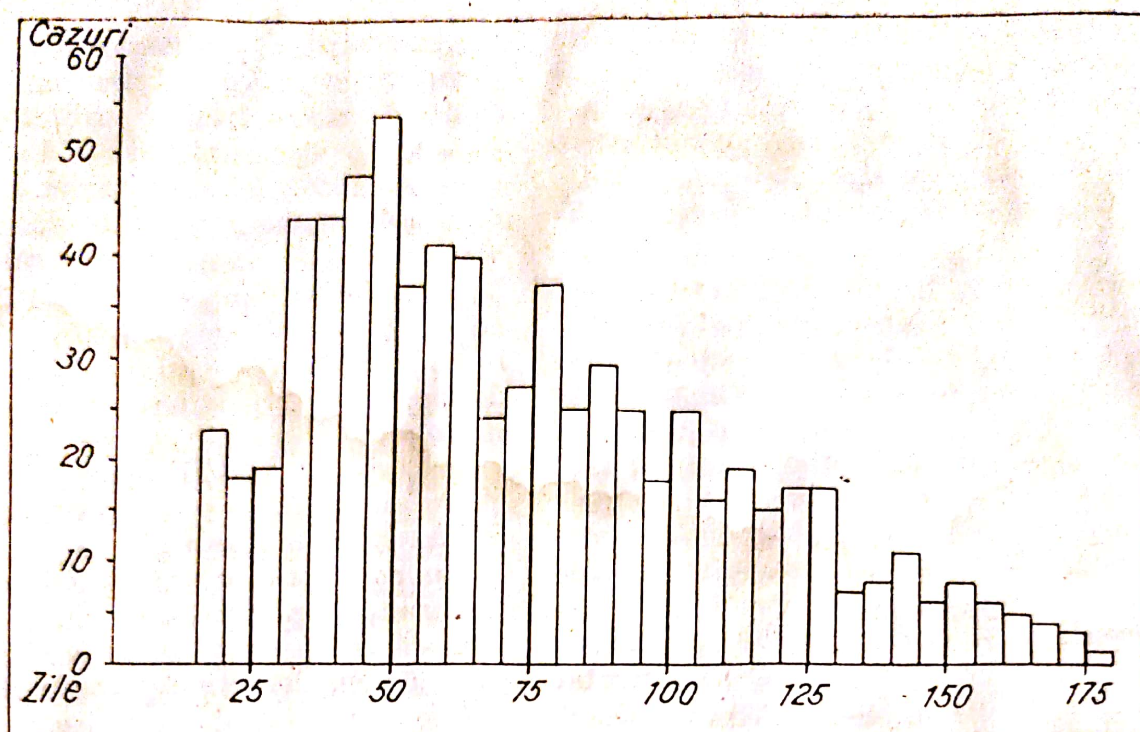



*Fig. 64.* — *Distribuția perioadelor de incubație în 423 de cazuri de hepatită posttransfuzională,* observate la București de *M. Voiculescu* și *Doina State.*

Privită în întregul ansamblu, inclusiv hepatitele virale anicterice (de 4 ori, chiar de 10 ori mai numeroase), proporția formelor clinice severe și letalitatea nu mai apar atît de mari, cît rezultă din cazurile spitalizate și urmărite. Astfel, în studiul prospectiv făcut de *Ilea* și colab. (33), pe 654 transfuzați, urmăriți 6 luni, formele anicterice au predominat. Urmărind însă numai cazurile spitalizate, formele ușoare apar într-o proporție de numai 8—9% din cazuri (42, 43).

*Importanța vîrstei.* Diferențele de aprecieri între diferiți autori sînt în funcție și de *profilul vîrstei* cazurilor studiate. Toți autorii observă că la tineri, evoluția hepatitei posttransfuzionale este mult mai ușoară, cazurile letale fiind inexistente sub vîrsta de 40 de ani. Sînt cunoscute observațiile lui *Chalmers* asupra benignității hepatitei virale la soldații americani, ca și observațiile lui *Tudor* și colab. (44), în țara noastră, asupra hepatitei posttransfuzionale, care constată 23% forme subclinice și ușoare și o letalitate nulă.

*Allen* și colab. (45) nu au avut nici un caz letal de hepatită posttransfuzională sub vîrsta de 35 de ani. În schimb, letalitatea a fost de 20% la cei în vîrstă de peste 40 de ani. *Mosley* (40) a avut o letalitate de 5,5% la cei în vîrstă de sub 40 de ani, și de 11,2% pe întregul lot.

În cazurile studiate de noi (1), letalitatea a fost de 2,6%, la cei în vîrstă de sub 40 de ani, și de 8,7%, la cei în vîrstă de peste 40 de ani, și de 5,5%, pe întregul lot.

Evoluția hepatitei posttransfuzională *la bolnavii cu arsuri* a apărut mai ușoară, într-o statistică pe 30 de cazuri, între care numai 2 au fost forme prelungite, una severă și restul medii și ușoare (59).

Un alt factor, care influențează evoluția și crește letalitatea, constă din contribuția bolii de bază (care a necesitat transfuzia) la debilizarea

organismului transfuzat, așa cum remarcă *Grady* și *Chalmers* în statistica lor, cu 12,5% letalitate (58).

În fine, un factor important, după constatările noastre, îndelung verificate, constă în faptul că *hepatita virală de tip B are o evoluție mai severă și cu potențial de cronicizare mult mai mare,* decît hepatita virală de tip A. Acest lucru l-am demonstrat încă din 1964 (42), pe baza observației comparative a unui lot de hepatită cu incubație lungă, față de un lot cu incubație scurtă. În primul lot, 36% dintre bolnavi au prezentat o hepatită prelungită și tendință la cronicizare, în timp ce în celălalt lot numai 10,7% au prezentat acest aspect. În lotul cercetat între 1970 și 1974, am constatat următoarele :

a) Hepatita virală de tip B (antigen $HB_s$ prezent sau anticorpi specifici) : forme ușoare — 28,3% ; medii — 35,8% ; prelungite — 26,4% ; severe — 3,1% ; comatoase și letale — 6%.

b) Hepatita virală fără antigen $HB_s$: forme ușoare — 33,3% ; medii — 39% ; prelungite — 18,9% ; severe — 1,5% ; comatoase și letale — 7,9%.

Amintim aici observațiile lui *King* și *Cullinam,* în care din 27 de cazuri de ciroză posthepatitică, 24 erau de varietate serică (tip B). Despre ciroza posthepatitică, ca o complicație gravă a transfuziilor de sînge, au atras atenția în țara noastră și *Bruckner I.* și colab. (46).

*Letalitatea* în hepatita posttransfuzională apare, după diferiți autori, mai mare față de restul cazurilor de hepatită virală. În cazurile observate de noi (1), letalitatea a fost de 5,5%, în timp ce pe întregul lot de bolnavi de hepatită virală, letalitatea a fost de numai 0,7%.

În tabelul XXVIII, se redă letalitatea hepatitei posttransfuzionale, după mai mulți autori.

*În concluzie,* comparînd hepatita posttransfuzională spitalizată cu hepatita virală spitalizată, rezultă că *prognosticul hepatitei posttransfuzionale* este mult mai sever decît al hepatitei virale în general.

## PROFILAXIA HEPATITEI POSTTRANSFUZIONALE

„Cea mai sigură transfuzie este de a nu face nici o transfuzie".

Profilaxia acestei hepatite constituie o problemă încă nerezolvată (sau numai parțial soluționată), în care trebuie să se țină seamă și de caracterul iatrogen al bolii, uneori cu implicații medico-legale. Trebuie remarcat faptul că în cazurile reclamate, instanța judecătorească a apreciat acest tip de hepatită ca „un risc

*Tabelul XXVIII*

**Letalitatea în hepatita posttransfuzională**
(după diverși autori)

| Autori | Anul | Nr. de bolnavi cercetați | Letalitate % |
|---|---|---|---|
| *Grady* și *Chalmers* | 1965 | 1 675 | 12,5 |
| *Mosley J.* | 1965 | 225 | 11,2 |
| *Allen* și colab. | 1954 | 39 | 7,7 |
| *Allen* și *Sayman* | 1962 | 77 | 16,8 |
| *Voiculescu* și *Marinescu* | 1963—1965 | 271 | 5,5 |
| *Lehane* și colab. | 1949 | 100 | 6 |
| *Voiculescu* și *Doina State* | 1970—1974 | 423 | 6,4 |

calculat“ al terapiei, încă inevitabil și în care responsabilitatea medicului constă din : indicații perfect justificate, folosirea tuturor mijloacelor profilactice cunoscute, informarea familiei sau a bolnavului de acest risc (cînd este posibil).

Dintre metodele vechi profilactice, care nu au dat rezultate, amintim următoarele : tratarea plasmei cu betapropiolactonă (1951—1956) ; iradierea plasmei cu raze ultraviolete (1950—1960) ; conservarea plasmei timp de 6 luni la temperatura camerei. Ultima metodă a fost considerată că duce la distrugerea virusului hepatitic și la inocuitatea plasmei (49, 50). Metoda a fost criticată ca nespecifică, neexistînd controlul bacteriologic înainte de fiecare uz. Pe de altă parte, un studiu recent a arătat că antigenul $HB_s$ se păstrează tot atît de bine la temperatura camerei, ca și la —30°C (51).

*Metode actuale de profilaxie:*

a) *Eliminarea sîngelui și a derivatelor de sînge care conțin antigenul $HB_s$* (virusul hepatitic B), prin folosirea (pe cît posibil) a celor mai sensibile metode. În prezent, contraelectroforeza este înlocuită prin *hemaglutinarea pasivă inversă* (recomandată de O.M.S.), mult mai sensibilă și mai practică. În acest mod, se obține o reducere importantă a frecvenței hepatitelor posttransfuzionale, fără a fi însă suprimate cu totul, deoarece există și alte virusuri hepatotrope. Astfel, după datele Centrului de hematologie din București, prin aplicarea acestei măsuri de control la donatorii de sînge, în 1974 s-a redus de 4 ori numărul cazurilor de hepatită virală, pentru fiecare 1 000 de unități de sînge folosite, în comparație cu anul 1969 (5). Dar chiar cu aplicarea celor mai sensibile tehnici (reacția de imunoaderență, hemaglutinarea pasivă inversă) nu se pot detecta toți purtătorii de virus B, așa cum au dovedit studii recente, care au constatat apariția de hepatită virală B, după transfuzii de sînge, cu reacții negative pentru $HB_s$ (54, 52).

b) *Eliminarea donatorilor periculoși* (purtători de antigen $HB_s$) și *renunțarea la donatorii „de profesie“* (plătiți), al căror sînge prezintă un risc de 10 ori mai mare de a transmite hepatita virală (chiar cu teste negative pentru antigenul $HB_s$), față de donatorii voluntari. Într-un astfel de studiu în S.U.A., după excluderea donatorilor plătiți, hepatita virală a survenit cu o frecvență de 3,7 cazuri la 1 000 de unități transfuzate, în loc de 5—6 cazuri (53).

c) *Reducerea riscului de transmitere a hepatitei virale prin derivate de sînge* se obține prin următoarele măsuri : restrîngerea la 3—4 donatori, pentru un flacon de plasmă colectată (în loc de 20—30, ca înainte); utilizarea pe scară mai largă a concentratelor de eritrocite (în locul transfuziei de sînge total) care, după separarea de plasmă, în prezența de glicerină, sînt apoi înghețate, și apoi dezghețate pentru transfuzie și suspendate într-o soluție coloidală (riscul de transmitere a hepatitei virale în acest mod este foarte mic sau chiar nul) (25, 52) ; folosirea imunoglobulinelor specifice anti-$HB_s$ a dat rezultate unor autori, însă nu par superioare gammaglobulinelor standard, în profilaxia hepatitei posttransfuzionale (54).

d) *Protecția cu gammaglobuline a celor transfuzați* (0,1—0,2 ml/kilocorp) se aplică cu oarecare succes, prin scăderea numărului de hepatite icterice, dar menținerea celor anicterice (efect de atenuare), ceea ce constituie totuși un rezultat, prin eliminarea gravității și a letalității (54, 55, 56, 52). Această metodă de profilaxie prezintă însă și dezavantaje și anume :

— costul ridicat și imposibilitatea practică de a se produce atîtea gammaglobuline, cît ar fi necesare pentru protecția tuturor transfuzaților (problemă de protecție și economică) ;

— metoda realizează numai o trecere a bolii în forma inaparentă, cu risc de cronicizare și de creștere a purtătorilor de virus, ceea ce implică observația atentă a celor asupra cărora s-a efectuat profilaxia, timp de aproape 1 an (52, 55, 56) ;

— nu se obține o prevenire substanțială (totală), deoarece, așa cum demonstrează studii controlate, cu lot martor, cum este acela al lui *Knodell* și colab. (54), pe 279 operații pe cord (cu 12 transfuzii în medie, fiecare), nu toate hepatitele posttransfuzionale apărute au fost cu virusuri cunoscute : din 47 de cazuri de hepatită virală apărute, numai 3 au fost de tip B, 3 probabil citomegalice și nici una de tip A sau mononucleozică ; restul hepatitelor au fost determinate de virusuri necunoscute. Efectul de atenuare a fost însă constant, pentru toate hepatitele apărute, ceea ce constituie un bun rezultat.

e) *Măsurile de utilizare rațională a transfuziilor de sînge și de derivate,* în clinică, cu evitarea oricăror transfuzii inutile sau „de lux", pot contribui substanțial la reducerea frecvenței hepatitelor posttransfuzionale. Se recomandă în acest scop :

— indicații restrînse numai la situații *quo ad vitam* sau indispensabile pentru sănătate (cîntărirea justă între beneficiu și risc) ;

— înlocuirea transfuziei de sînge integral cu concentrate de eritrocite;

— utilizarea înlocuitorilor de plasmă (*Dextran* etc.) în locul plasmei ;

— evitarea unor excese terapeutice, cu unele produse ca fibrinogenul, indicat numai în : afibrinogenemie congenitală (foarte rară), stări de fibrinoliză și coagulopatie de consum (29) ;

— înființarea unei „comisii de transfuzii" pe spital, pentru o decidere cît mai justificată a transfuziei de sînge.

În acest mod, o metodă terapeutică atît de valoroasă, ca transfuzia de sînge ori cu derivate de sînge, dar cu riscuri importante, nu va fi discreditată prin indicații fără discernămînt.

## BIBLIOGRAFIE


1. **Voiculescu M., Marinescu C. I.** — Hepatita posttransfuzională, Viața med., 1968, 16, 1 121.
2. **Voiculescu M., State Doina** — Hepatita posttransfuzională. O analiză a cazurilor pe 5 ani (1970—1974) (sub tipar).
3. **Thomassen R.** — Comunicare personală, 1975.
4. **Voiculescu M., Angelescu M.** — Unele aspecte ale metodologiei dispensarizării convalescenților de hepatită virală B. Com. U.S.S.M., Fil. Brașov, 7.VI. 1975.
5. **Apăteanu V.** — Comunicare personală U.S.S.M., București, 28.8.1975.
6. **Gocke D.** și colab. — Correlation of Au-Antigen with posttransfusion hepatitis, J. Amer. med. Ass., 1970, 212, 877.
7. **Conrad M., Knodell R.** — Viral hepatitis, J. Amer. med. Ass., 1975, 233, 1 277.
8. **Prince A.** și colab. — Long-incubation post-transfusion hepatitis wihout serological evidence of exposure to hepatitis B virus, Lancet, 1974, II, 241.
9. **Feinstone S.** și colab. — Transfusion-assoc. hepatitis not due to viral hepatitis type A or B, New Engl. J. Med., 1975, 292, 767.
10. **Alter H.** și colab. — Clinical and serological analysis of transfusion associated hepatitis, Lancet, 1975, II, 838.
11. **Stern** — Cytomegalovirus and E-B virus infections of the liver, Brit. med. Bull., 1972, 28, 180.
12. **Prince M.** și colab. — A serologic study of cytomegalovirus infectious assoc. with blood transfussion, New Engl. J. Med., 1971, 284, 1 125.

13. **Nicolau Şt.** — Hepatite epidemice inframicrobiene, Stud. Cercet., Inframicrobiol., 1950, 1, 33.
14. **Taswell H.** şi colab. — HBs blood donors, J. Amer. med. Ass., 1970, 214, 142.
15. **Popovici C., Ritman P.** — Antigenul Au. Frecvenţa la donatorii de sînge, U.S.S.M. Soc. Hematologie, Bucureşti, 196, 1970.
16. **Popovici C., Ritman P.** — Com. Comit. de lucru O.M.S. asupra hepatitei virale, Bucureşti, 25—29.VIII.1975.
17. **Soulier J.** şi colab. — Recherches de l'antigène Au. Presse méd., 1970, 78, 487.
18. **Alsever J.** — Blood donors assoc. with serum hepatitis, Amer. J. med. Sci., 1960, 240, 48.
19. **Walsh J.** şi colab. — Post-transfusion hepatitis after open-heart operations, J. Amer. med. Ass., 1970, 211, 261.
20. **Vittal S.** şi colab. — Asymptomatic hepatic disease in blood donors with hepatitis B antigenemia, Amer. J. clin. Path., 1974, 62, 649.
21. **Singleton J.** şi colab. — Liver disease in Au-antigen positive blood donors, Lancet, 1971, **II**, 785.
22. **Griffin Fr.** — Hepatitis B antigenemia in apparently health blood donors, J. Amer. med. Ass., 1973, 226, 753.
23. **Creutzfeld W.** şi colab. — Hepatitis übertragungen über eine Zeitspanne von zehn Jahre durch ein Blutspender mit posthepatitischer Leberzirrhose. Dtsch. med. Wschr., 1962, 36, 1 801.
24. **Frössner G.** şi colab. — Hepatitis-B-Antikörper bei Blutspendern, Münch. med. Wschr., 1975, 3, 81.
25. **Tullis J.** şi colab. — Incidence of post-transfusion hepatitis in previously frozen blood, J. Amer. med. Ass., 1970, 214, 719.
26. **Meyers J.** şi colab. — Parenterally hepatitis A assoc. with platelet transfusions, Ann. intern. med., 1974, 81, 145.
27. **Allen K.** şi colab. — Pooled plasma and jaundice, 1954, 154, 103.
28. **Philips L.** — Homologous Serum Jaundice following fibrinogen administration Surg. Gynec. Obstet., 1965, 121, 551.
29. **Diamond L.** — Use of fibrinogen, New Engl. J. Med., 1971, 284, 1 039.
30. **Craske J.** şi colab. — An outbreak of hepatitis assoc. with i.v. injection of factor VIII concentrate, Lancet, 1975, **II**, 221.
31. **Ach R.** şi colab. — Risk of transfusing blood containig antibody to HBs antigen, Lancet, 1974, **II**, 190.
32. **Stampffli R.** — Les dangers de la transfusion sanguine, Méd. et Hyg. (Genève), 1971, 983, 1 688.
33. **Ilea Th.** şi colab. — Frecvenţa hepatică virale posttransfuzionale, Com. la Ses. ştiinţ. Spitalul de boli infecţioase „Colentina", 30.X. 1968.
34. **Hampers C.** — Blood transfusion and infectious hepatitis, New Engl. J. Med., 1964, 271, 747.
35. **Monges A.** şi colab. — Fréquence de l'antigène Au et de l'hépatite virale chez les dialyses et transplantes renaux, Méd. et Hyg. (Genève), 1974, 1 115, 1 426.
36. **Busch H., Roos D.** — Hepatitis nach Blutübertragungen, Dtsch. med. Wschr., 1971, 43, 1 694.
37. **Bruckner Silvia** şi colab. — Hepatita posttransfuzională la copilul mic, Pediatria (Buc.), 1967, 2 119.
38. **Porter J.** şi colab. — Human thrombin as vehicle of infection in serum hepatitis, J. Amer. med. Ass., 1953, 153, 17.
39. **Preuner R.** — Inokulation-Hepatitis, Zbl. Chir., 1962, 87, 163.
40. **Mosley J.** — Distinction heald blurred among forms of hepatitis, Antibiot. News, 1965, 3.
41. **Balş M., Bocârnea C.** şi colab. — Medium-Long incubation posttransfusional hepatitis, Rev. Roum. Med. intern., 1975, 13, 167.
42. **Voiculescu M.** şi colab. — Relaţii posibile între tipul etiologic de hepatită şi sechelele hepatitei, Med. interna (Buc.), 1964, 7, 783.
43. **Gavrilă I.** şi colab. — Cercetări epidemiologice şi de laborator în hepatita de contact şi cea de inoculare, Microbiologia (Buc.), 1966, 1, 57.
44. **Tudor V.** şi colab. — Tendinţele clinice actuale în hepatita posttransfuzională. Viaţa med., 1969, 21, 1 477.
45. **Allen G. J., Sayman W.** — Serum hepatitis from transfusions of blood, J. Amer. med. Ass., 1962, 180, 1 079.
46. **Bruckner I.** şi colab. — Ciroza hepatică — o complicaţie gravă a transfuziilor de sînge, Med. interna (Buc.), 1963, 4, 457.
47. **Bakalova L., Velicikov V.** — (Asupra unei epidemii de hepatită virală), Sovr. Med., 1951, 12, 17.
48. **Iablokova L. M.** — (Contribuţii la studiul căilor de propagare a hepa-

titei epidemice), Sovetsk Med., 1949, 4, 29.
49. **Murray R.** și colab. — Effect of storage at room temperature on infectivity of icterogenic plasma, J. Amer. med. Ass., 1954, 155, 13.
50. **Hoxworth P., Haesler W.** — Plasma without transmission of serum hepatitis, J. Amer. med. Ass., 1958, 166, 1 291.
51. **Dugdale J.** — Stroge of blood for Au-antigen tests, Lancet, 1973, 1, 211.
52. **Weidner J.** — Posttransfusionhepatitis und gamma-globulin Prophyplaxie, Dtsch. med. Wschr., 1976, 18, 755.
53. **Alter H.** și colab. — Post-transfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis B Au positive donors, Ann. intern. Med., 1972, 77, 691.
54. **Knodell R.** și colab. — Efficacy of prophylactic gamma-globulin in prevention non-A, non-B transfusion hepatitis, Lancet, 1976, I, 557.
55. **Alter J.** și colab. — Gamma-globulin for hepatitis-virus B, prevention or extension ? Lancet, 1972, **I**, 1 110.
56. **Creutzfeldt W.** — Gamma-globulin Prophylaxie bei Bluttransfusionen, Dtsch. med. Wschr., 1973, 98, 228.
57. **Büttler R.** — Prophylaxie der posttransfusionellen Hepatitis, Schweiz. med. Wschr., 1975, 105, 785.
58. **Grady G., Chalmers T.** — Viral hepatitis a group of Boston Hospitals, New Engl. J. Med., 1965, 272, 657.
59. **Leonescu M., Popîrlan E.** — Particularități clinice ale hepatitei posttransfuzionale la bolnavii cu arsuri tegumentare, Viața med., 1975, 7, 4.

# HEPATITA VIRALĂ CA BOALĂ PROFESIONALĂ A PERSONALULUI MEDICO-SANITAR

## INCIDENȚA ȘI PONDEREA PROBLEMEI

Cele dintîi semnalări ale hepatitei virale, ca *risc de boală profesională*, datează din 1949—1951, primele cazuri observîndu-se printre lucrătorii sanitari din centrele de colectare a sîngelui (1, 2, 3). Aceste observații sesizau, încă de atunci, riscul important de îmbolnăvire de hepatită virală al celor care lucrau în contact cu sîngele uman. Începînd din 1952, statistici provenite din Suedia (4) și din Danemarca (5) au arătat o frecvență mult mai mare a hepatitei virale și printre medici și personalul sanitar mediu (surori, eleve-surori), în comparație cu restul populației (o frecvență de 4—20 de ori mai mare) (12). S-a formulat astfel concepția de *hepatită virală ca boală profesională a personalului medico-sanitar.*

Studii, care au continuat în alte țări, au confirmat aceste prime observații. În Austria, *Frieberger* constată în 1957 o incidență a hepatitei virale de 16,8% la medici în general, și de 23,8% la medicii din spital, în comparație cu numai 8% la avocați (6). În țara noastră, cercetări făcute de *M. Angelescu* și *M. Voiculescu*, în 1960 (7), și de *Calomfirescu* și colab. (8), în 1962, au constatat aspecte asemănătoare privind hepatita virală, ca risc profesional pentru personalul medico-sanitar. Din studiul nostru, efectuat între 1955 și 1956, în Spitalul de boli infecțioase „Colentina", a rezultat o frecvență de 15% a hepatitei virale la personalul care lucra în pavilioanele de hepatită, adică de 5—8 ori mai mare față de restul populației. Cu această ocazie, ne-am convins că modalitatea cea mai frecventă de infecție a constat din contactul cu sîngele bolnavilor, cu ocazia recoltărilor de sînge, a injecțiilor și a transfuziilor, cazurile fiind mult mai frecvente la medici cu 8,7% din totalul medicilor, și la surori, cu 12,8%, față de numai 4% la personalul de curățenie (7).

În cercetarea lor, pe o perioadă de 10 ani (1953—1962) *Calomfirescu* și colab. (8) au constatat o incidență de 11,5% a hepatitei virale la personalul medico-sanitar, în comparație cu incidența de 2,9% în populația adultă a orașului, în același timp (fig. 65). Autorii au constatat aceeași diferență în cadrul personalului medico-sanitar : o incidență de 12,8% și, respectiv, de 12,4% la medici și la surori, în contrast cu numai 4,5% printre îngrijitoare și 3,6% la spălătorese.

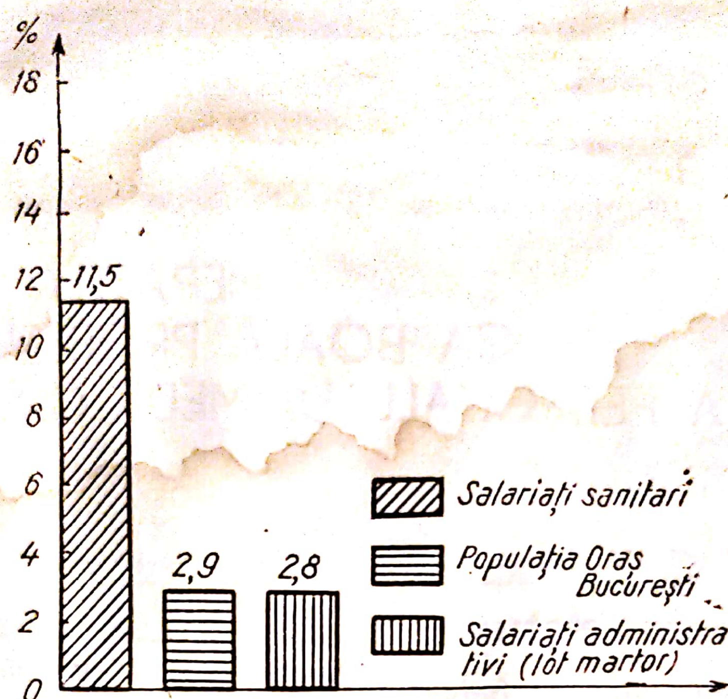



*Fig. 65.* — Incidența îmbolnăvirilor de hepatită în perioada 1953—1961, la salariații sanitari, comparativ cu incidența în aceeași perioadă la personalul administrativ și cu incidența la restul populației adulte (după *Calomfirescu* și colab.).

Observații similare s-au făcut de *Fomin* în U.R.S.S. (9), de *Iancev* și *Iordanov* în Bulgaria, care din totalul cazurilor au constatat 44,9% la personalul sanitar mediu, 36,3% la medici și la dentiști și 18,8% la personalul inferior (10), de *Gsell* în Elveția (11), de *Roemer* (12), *Reikowski* (13) și *Piesbergen* (14) în R. F. Germania, de *Capps R.* (46) și de *Feldman* și *Schiff* (16) în S.U.A. (tabelul XXIX). Toate aceste constatări au condus la stabilirea hepatitei virale ca boală profesională a personalului medico-sanitar, precizîndu-se criteriile necesare în acest sens. După *Roemer*, hepatita virală a devenit în R. F. Germania, alături de tuberculoză, cea mai frecventă boală profesională a medicilor și a personalului sanitar (12). În R. D. Germană 60% din cazurile de boli profesionale sînt datorate hepatitei virale (53).

Cercetări mai recente (44, 45), cu privire la comparația între personalul din spitale și restul populației, în ceea ce privește antigenul $HB_s$ și anticorpii anti-$HB_s$, au arătat interesante aspecte și anume :

— *frecvența antigenului* $HB_s$ nu a arătat deosebiri semnificative ;

— *frecvența anticorpilor anti-*$HB_s$ a fost de 2 ori mai mare la personalul din spitale, ceea ce indică o expunere crescută la antigenul $HB_s$ cu infecții inaparente și imunitate consecutivă (45). Îndeosebi, personalul care intră în contact cu sîngele a arătat o frecvență mai mare a infecției cu virus B, 18,9% dintre aceste persoane fiind pozitive pentru antigenul $HB_s$ sau pentru anticorpii $HB_s$, față de 11,4% la cei care nu intrau în contact cu sîngele (44).

Aceste constatări concordă cu rezultatele studiului nostru (7), ca și

Tabelul XXIX

**Incidența hepatitei virale la personalul medico-sanitar comparativ cu restul populației (după diverși autori)**

| Autori | Țara | Anul | Personalul cercetat | Durata observației | Incidența hepatitei virale |
|---|---|---|---|---|---|
| *Capps R.* | S.U.A. | 1952 | 380 infirmiere | 7 ani | 19 % |
| *Strömbeck* | Suedia | 1952 | 3 802 medici | (chestionar anamneză) | 14 % |
| *Madsen* | Danemarca | 1953 | 4 700 medici<br>1 179 surori | | 10,4 %<br>6,8 % (față de 3,9 % la funcționari) |
| *Mannbeck* | Suedia | 1957 | Surori<br>Surori-eleve | | 0,7 %<br>4,3 % (față de 0,2 % la femei în rest) |
| *Frieberger* și colab. | Austria | 1957 | Medici | | 16,8 % (față de 8 % la avocați) |
| *Angelescu M., Voiculescu M.* | România | 1960 | Medici și personal mediu sanitar din pavilioane de hepatită | 5 ani | 15,5 % (de 5 – 8 ori mai mare față de restul populației) |
| *Calomfirescu Al.* și colab. | România | 1962 | 2 585 medici și personal sanitar mediu și tehnic | 10 ani | 11,5 % (față de 2,9 % în restul populației) |
| *Garibaldi R.* și colab. | S.U.A. | 1967–1970 | 65 unități de hemodializă | 4 ani | 3,4 % din personalul centrelor |
| *Lewis Th.* și colab. | S.U.A. | 1973 | Personal de spital | | Frecvența anticorpilor HBs, de 2 ori mai mare la personalul din spitale |
| *Pattison C.* și colab. | S.U.A. | 1975 | 513 (personal de spital) | | $AgHB_s$ : 0,7 %<br>$AgHB_s$ + anti-$HB_s$ : 0,4 %<br>Anti-$HB_s$ : 13,3 % |
| *Feldman R., Schiff E.* | S.U.A. | 1975 | 434 dentiști | | 6,7 % (față de 2,4 % la juriști) |

cu acelea ale lui *Calomfirescu* și colab. (8). Din statistica lui *Calomfirescu* rezultă că incidența hepatitei virale în funcție de specialitate a fost în ordinea următoare: personalul din centrele de serologie, laboratoare și sînge, medici pediatri, chirurgi, medici infecționiști și interniști.

În statistica lui *Balș* și colab. (38) ordinea este următoarea: dentiști, chirurgi, personal de laborator, interniști și alte specialități (după bolnavii de hepatită internați în spital).

Într-o cercetare recentă (1974), făcută de *Reed* și colab. (48), într-o secție de hepatită virală („liver unit"), 86% din personalul cercetat a demonstrat o imunitate celulară față de virusul B, deși numai o persoană din cele 86 avuseseră hepatită. Autorii sugerează că „expunerea frecventă la doze mici de antigen $HB_s$ pe cale orală poate să conducă la un răspuns imunologic primar în mucoasa gastrointestinală, fără viremie ori hepatită, și o astfel de imunitate este probabil să fie protectoare" (48).

Creșterea numărului centrelor de recoltare a sîngelui, în legătură cu utilizarea din ce în ce mai frecventă a transfuziilor de sînge, și înființarea de noi centre de hemodializă, pentru tratamentul renalilor acuți și cronici, a făcut să apară episoade epidemice de hepatită virală printre personalul medico-sanitar, semnalate din ce în ce mai frecvent după 1966 (15). Dintre acestea, unele — prin gravitatea lor — au creat o alarmă justificată. Astfel, într-un centru de hemodializă din Edinburgh, morbiditatea prin hepatită, printre medicii îmbolnăviți a fost de 33% (15). Din 367 de centre de hemodializă chestionate în 1971, 157 (43%) au avut episoade de hepatită virală, dintre care 402 cazuri la personalul medico-sanitar. Dimensiunile importante și gravitatea problemei au condus la stabilirea unor reguli de protecție a muncii.

În ultimii ani, statisticile au atras atenția asupra incidenței crescute a hepatitei profesionale pentru stomatologi (16, 17) și chirurgi (18, 19), ca și printre personalul de laborator (20, 21).

## MODUL DE INFECȚIE

Modalitățile de infecție sînt variate și nu pot fi lămurite în toate cazurile. Pentru a le preciza, trebuie cercetat *contactul infectant* cu următoarele materiale infecțioase de la bolnav (sau purtător): sînge, conținut intestinal, precum și cu salivă, in care — după cercetări recente — antigenul $HB_s$ a fost detectat în mod intermitent la peste 80% dintre purtătorii sănătoși de virus B (antigenul $HB_s$) (22), chiar în absența sîngelui în cavitatea bucală (35).

Este un acord general că sîngele constituie sursa de infecție cea mai periculoasă și mai frecventă, în practica personalului medico-sanitar, nu numai în centrele de recoltare și de prelucrare a sîngelui și în centrele de hemodializă, dar și cu ocazia tuturor manoperelor medicale, în care se ajunge în contact cu sîngele: în chirurgie și în specialități chirurgicale, recoltări de sînge în policlinici și spitale, analize de sînge în laboratoare.

Este cunoscut că este suficient o cantitate infimă de sînge infecțios (0,001 ml) (41) și o minimă excoriație pe degete sau tegument, pentru a se produce infecția cu virusul hepatitic din sîngele infecțios; cu atît mai mult este periculoasă orice înțepătură accidentală cu acul folosit la un bolnav de hepatită virală





(acută sau cronică) sau la un purtător sănătos de virus hepatitic.

Riscurile sînt și mai mari pentru personalul care, inconștient de acest pericol, și fără să se protejeze cu mănuși își atinge mîinile „pînă la cot", cu sîngele bolnavilor, cu acel liberalism excesiv comparat de *Bickel* (23) cu vorbele lui Brutus din piesa lui Shakespeare :

„Les us bath our hands in Caesar's blood
Up to the elbows, and besmear our swords"

În unitățile de hemodializă renală, unde sîngele poate fi pulverizat în fine picături în aer, este posibilă și transmiterea *pe cale aeriană* a virusului hepatitic (24).

În practică, infecția prin *contact cu sîngele virulent* constituie un risc frecvent, așa cum a rezultat și din studiul nostru (7) și din acela al lui *Calomfirescu* și colab. (8), această modalitate de transmitere survenind cu cel mai mare procent. Mai mult, *Calomfirescu* și colab. au constatat că frecvența cea mai mare de îmbolnăviri prin hepatită virală nu s-a înregistrat la personalul spitalelor de hepatită, ci în personalul din laboratoare, în centre de serologie și de hemodializă (8), ceea ce subliniază — încă o dată — că riscul cel mai mare de îmbolnăvire este prezent la cei care manipulează sînge uman.

Observațiile noastre au arătat că, pentru personalul medico-sanitar, *excretele* constituie un risc mai redus, ținînd seama că regulile de igienă elementară se respectă cu o mai mare grijă. Din 38 de cazuri de hepatită virală survenite la personalul pavilionului de hepatită, în studiul nostru, numai 4 cazuri au survenit la îngrijitoare, în comparație cu 18 cazuri la surori și 7 la medici. După *Pattison* și colab. (44), de asemenea, *contactul direct cu bolnavul* (aparte de expunerea la sînge) nu constituie un factor major în transmiterea hepatitei. În practica pediatrică, totuși, este posibil însă ca prin îngrijirea copiilor bolnavi, contactul cu excretele acestora să constituie un risc mai mare pentru medicii pediatri și personalul medical respectiv. Același risc trebuie admis și pentru personalul creșelor și al grădinițelor de copii (25, 46).

### HEPATITA VIRALĂ CA RISC ÎN CENTRELE DE HEMODIALIZĂ ȘI ÎN CENTRELE DE SÎNGE

Primele observații de hepatită virală printre personalul centrelor de hemodializă cronică datează din 1966—1967 în Anglia, cu un episod de 6 cazuri (din care 2 letale) (26) și un alt episod de 18 cazuri, în personalul unității (27). În Suedia, *Ringertz* și colab. (28) au descris 76 de cazuri de hepatită virală la personalul centrelor de hemodializă din Stockholm, cu o incubație de 60—100 de zile, care pleda pentru hepatita serică. Ulterior, relatările de hepatită profesională în centrele de hemodializă s-au înmulțit considerabil. În 1971, după o statistică din S.U.A., din 65 de unități de hemodializă, urmărite între 1966 și 1970, un număr de 52 (80%) au semnalat hepatită în cadrul acestor unități. Ratele de îmbolnăvire au fost de 4,1% pentru surori, de 3,4% pentru tehnicienii de hemodializă și de 1,2% pentru medici. Un raport prezentat de „European dialysis and transplant association", pentru anul 1971, a înregistrat cazuri de hepatită în 47% din centrele de hemodializă europene. Din 493 de cazuri din personalul infectat, 5 au decedat (29). În același timp, rata de hepatită virală printre pacienții tratați a fost de 7%. O experiență tristă a fost la Edinburg, unde la pacienții care au făcut

hepatită virală, mortalitatea a fost de 24%, iar la personalul care a făcut hepatită virală, mortalitatea a fost de 33% (15).

Personalul cu risc de a se îmbolnăvi de hepatită virală din aceste unități este format din : surori, tehnicieni și medici, iar rata de hepatită virală apare direct proporțională cu intensitatea contactului cu pacienții hemodializați. Căile de infecție se apreciază a fi următoarele : inoculări accidentale cu ace, inoculări prin abraziuni tegumentare, ingestia de material contaminat și — posibil — inhalarea de aerosoli infectanți (30). Într-un episod de 11 cazuri de hepatită virală, la personalul unei unități de hemodializă, sursa de infecție a fost un purtător asimptomatic de virus B (31).

În țara noastră, nu s-au semnalat cazuri de hepatită virală la personalul unei secții de hemodializă cercetat de *Milcov* și colab. (32) ; în schimb din 31 de pacienți hemodializați 3 au prezentat antigen $HB_s$ (doar unul hepatită) și 11 aveau anticorpi anti-$HB_s$.

Cazuri de hepatită virală de tip B au apărut și în centrele de recoltare de sînge și de prelucrare a plasmei. Astfel, între 1968 și 1971 au apărut, într-o unitate de fracționare a plasmei din S.U.A., 14 cazuri de hepatită virală B, la personalul respectiv (33).

Incidența hepatitei virale B la personalul centrelor de hemodializă a fost cercetată și prin metode mai sensibile, prin detectarea anticorpilor anti-$HB_s$ un indicator mai eficient pentru a stabili prevalența infecției cu virusul hepatitei B. Prin această metodă, *Pattison* și colab. (34) au constatat că 36% din personal prezenta anticorpi specifici anti-$HB_s$, ceea ce arată că au făcut o formă inaparentă a bolii.

*Prezența acestor anticorpi la personalul respectiv arată că aceștia posedă un grad protector împotriva hepatitei virale B*, rezultat probabil al unei expuneri continue la mici doze de virus B (antigen $HB_s$).

În afară de transmiterea virusului hepatitic B la personalul acestor centre, prin *contact* cu singele folosit sau cu pacienții purtători (inaparenți) de virus B, în aceste centre se răspîndește hepatita virală și *de la pacient la pacient*, prin echipamentul de dializă, sau *de la pacienții infectați la personal* și *de la personalul infectat la familiile lor.*

*Profilaxie.* Problema hepatitei virale în centrele de hemodializă a luat astfel proporții importante, conducînd la măsuri speciale de prevenire și de control, enumerate astfel de *Marmion* și *Tonkin* (15) :

— *Măsurile de igienă generală* conțin reguli de tehnică aseptică și măsuri de dezinfecție foarte intense. Acestea privesc : camera respectivă, în care toate suprafețele trebuie curățate cu hipoclorit de Na sau cu soluție 10% de formol, dezinfecția mîinilor, purtarea de mănuși, utilizarea de seringi individuale, separarea de obiecte, dezinfecții periodice cu formol ale camerelor, arii separate pentru decontaminare și spălat etc.

— *Dezinfecția aparatelor și a* întregului echipament se face prin metode variate și cu diferite substanțe dezinfectante, ca de ex. Diversol BX (mixturi de fosfat trisodic clorinat și sare de brom, care în soluție formează hipoclorit de sodiu și hipobromit de sodiu). Dializorul se tratează cu glutaraldehidă activată 2%, sau cu radiații gamma, sau cu clorură de benzalkonium 1‰, sau prin formolizare cu vapori de formol ; alte obiecte sînt autoclavate.

— *Alte măsuri* vizează detectarea antigenului $HB_s$ în singele folo-

sit și la pacienții care pot fi purtători asimptomatici de virus hepatitic B.

Măsurile de *profilaxie specifică* cu gammaglobulină standard au dat rezultate, numai în protecția față de hepatita virală A și cu condiția de a fi repetate periodic.

Pentru protecția față de hepatita virală B, s-a recurs recent la administrarea periodică de imunoglobuline specifice anti-$HB_s$ cu rezultate bune, precum și la experimentarea unui vaccin antihepatitic B (vezi mai departe „Profilaxia hepatitei virale, ca boală profesională").

### HEPATITA VIRALĂ PROFESIONALĂ LA STOMATOLOGI ȘI LA DENTIȘTI

Dintre specialitățile medicale, stomatologia oferă un important risc de hepatită virală profesională pentru medicii stomatologi și dentiști, așa cum au demonstrat în ultimii ani mai multe studii, făcute în diferite țări (16, 17, 36), iar în țara noastră de *Daniela Scheller* (37) și de *Balș* și colab. (38). Astfel, pe un lot de 72 de medici stomatologi anchetați, 22,5% au făcut hepatită virală, din care la 10% boala a trecut în forma cronică (37). Stomatologii sînt mai mult expuși la hepatita virală de tip B decît alți medici. Astfel, dintr-un grup de 145 personal medico-sanitar, cu hepatită virală acută, stomatologii au prezentat hepatita de tip B (antigenul $HB_s$ prezent) în 71% din cazuri (38).

*Feldman* și *Schiff*, în S.U.A. (16), efectuînd un studiu pe 434 de dentiști, în comparație cu 787 juriști, au constatat că primii au o incidență a hepatitei virale de 6,7%, față de 2,4% la juriști. Autorii atribuie această incidență crescută contactului dentiștilor cu saliva și cu sîngele pacienților tratați (dintre care unii sînt purtători cronici inaparenți), ca și lipsei măsurilor de protecție (dezinfecție, purtare de mănuși). *Borris* și colab. (36) pe un lot de 3 600 dentiști au constatat, de asemenea, o frecvență a hepatitei virale de 5,1%, față de 2,4%, într-un grup de juriști. Într-o altă anchetă, pe 1 245 dentiști (17), *Mosley* și colab. au constatat că 9% erau purtători de antigen $HB_s$ și 12,7% aveau anticorpi anti-$HB_s$. Frecvența infecției cu virusul hepatitic B crește uniform cu anii de practică profesională.

Riscul mai mare al dentiștilor la infecția cu hepatita virală de tip B este dat de frecvența cu care pacienții purtători cronici de antigen $HB_s$ posedă antigenul $HB_s$ în salivă (21, 35).

Alte cercetări au arătat că riscul invers de transmitere a virusului hepatitic B de la stomatologi și dentiștii purtători de antigen $HB_s$ nu constituie un pericol în practică (39), deși unii autori au adus unele probe că aceste riscuri există, totuși, din partea unor dentiști purtători cronici de antigen $HB_s$ sau convalescenți după hepatita virală B (40).

### HEPATITA VIRALĂ PROFESIONALĂ LA CHIRURGI

Hepatita virală de tip B apare ca un risc important pentru chirurgi. Astfel, unii autori apreciază o frecvență chiar de 50% a acestei hepatite la chirurgi, considerînd „hepatita virală, boală a chirurgilor" (19, 42). *Rosenberg* și colab. (18) au descris îmbolnăvirea de hepatită virală a 4 chirurgi, care au operat un pacient purtător de antigen $HB_s$, iar *Kozlovski* la Minsk (43) raportează 10 cazuri de hepatită virală la chirurgi, între 1949 și 1958. În studiul făcut în țara noastră de *Calomfirescu* și colab. (8), chirurgii vin în al 3-lea rînd, după personalul de laborator și din centrele de sînge și după medicii pediatri; în statistica

lui *Balş* şi colab. (38), chirurgii vin în al 2-lea rînd, după stomatologi, ca frecvenţă a hepatitei virale de tip B. Observaţiile noastre confirmă, de asemenea, acest risc crescut la chirurgi, care se explică prin contactul frecvent în timpul operaţiilor, cu sîngele infecţios al unor pacienţi purtători de virus, cu instrumentele şi materialele contaminate cu sînge, precum şi ţinînd seama de riscul frecvent al înţepăturilor cri al ruperii mănuşilor, folosite în timpul operaţiilor.

## HEPATITA VIRALĂ LA PERSONALUL DE LABORATOR

Personalul din laboratoare (medici, laboranţi etc.) constituie, de asemenea, un grup cu risc crescut pentru îmbolnăvirea de hepatită virală profesională, aşa cum au arătat diferite studii (8, 10, 21, 47). În cercetarea făcută de *Rozen* şi colab. în Bucureşti (21), s-a constatat că în 1945 de probe de sînge cercetate, provenite de la 639 de pacienţi. adulţi, 39 (2%) erau purtătoare de antigen $HB_s$. Riscul de infecţie este greu evitabil, dat fiind contactul nemijlocit cu probele de sînge cercetate.

## PROFILAXIA HEPATITEI VIRALE PROFESIONALE

Toate statisticile şi studiile efectuate în ultimii 25 de ani confirmă riscul crescut al hepatitei virale, mai ales cea de tip B, ca boală profesională pentru personalul medico-sanitar, fiind încadrată astăzi, în toate ţările, ca *boală profesională*.

Măsurile profilactice indicate constau din :

— educaţia igienică şi tehnica aseptică, bine cunoscute şi respectate de personal, pentru evitarea atît a căii fecal-orale, cît şi a celei de inoculare (spălare şi dezinfecţii repetate, purtare de mănuşi, evitarea înţepăturilor accidentale etc.) ;

— dezinfecţia riguroasă a aparatelor şi a instrumentarului folosit prin autoclavare, clorinare, formolizare (după tipul aparatelor şi instrumentelor) ;

— controlul prezenţei antigenului $HB_s$ la pacienţi şi la sîngele folosit ;

— controlul periodic al antigenului $HB_s$ şi al anticorpilor anti-$HB_s$ la personalul cu risc crescut (contact cu sînge) ;

— imunizarea pasivă cu imunoglobuline standard, sau — cînd este posibil — cu imunoglobuline specifice anti-B. Experienţe recente au demonstrat eficacitatea preventivă a acestora, nu numai a bolii, dar şi a infecţiei (49, 50, 51). Se efectuează fie periodic, la 2—6 luni, fie în caz de inoculare accidentală.

*Imunizarea activă cu vaccin împotriva hepatitei B* a fost încercată pentru prima dată de *Krugman*, iar recent (1976) *Maupas* şi colab., în Franţa, au experimentat un nou vaccin pe 86 de persoane dintr-o unitate de hemodializă. Dintre primele 48 de persoane, cu urmărire suficientă (mai multe luni), nici una nu a făcut hepatită virală, în timp ce 43% din persoanele nevaccinate au devenit pozitive la antigenul $HB_s$ (52).

Se anunţă astfel o eră promiţătoare cu imunizare activă împotriva hepatitei virale B.

## BIBLIOGRAFIE


1. **Leibwitz S.** şi colab. — Serum hepatitis in a blood-bank workers, J. Amer. med. Ass., **1949**, 140, 1 331.
2. **Kuh C., Ward E.** — Occupational virus hepatitis, J. Amer. med. Ass., **1950**, 143, 631.
3. **Trumbull L., Greiner J.** — Hom. serum jaundice : an occupational hazard to medical personnel, J. Amer. med. Ass., **1951**, 145, 965.

4. **Strönbeck P.** — On risken for hepatit infection ved medicinisk yrkesutorning, Svenska Lak.-Tidn., 1925, 5, 263.
5. **Madsen S.** — The frequency of hepatitis in doctors, Postgrad. Med., 1952, 11, 517.
6. **Frieberger C.** și colab. — Hepatitis als Berufskrankheit bei Ärzten, Wien. klin. Wschr., 1957, 69, 44.
7. **Angelescu M., Voiculescu M.** — Studiul apariției hepatitei epidemice la personalul medico-sanitar, Med. interna (Buc.), 1960, 6, 901.
8. **Calomfirescu Al.** și colab. — Cercetări asupra transmiterii hepatitei epidemice printre personalul medico-sanitar, Viața med., 1962, 19, 1 125.
9. **Fomin D. K.** — (Asupra endemicității hepatitei epidemice printre lucrătorii sanitari), Sovetsk. Med., 1962, 7, 43.
10. **Iancev V., Iordanov E.** — L'hépatite epid., comme maladie proffesionelle des travailleurs sanitaires, Rev. int. Hepat., 1963, 4, 265.
11. **Gsell O.** — Virushepatitis und ärztliche Unfallversicherung, Schweiz. med. Wschr., 1962, 92, 1 413.
12. **Roemer G.** — Zur Frage des Inkubationszeit bei der Begutachtung von Berfuskrankheit an Hepatitis. Dtsch. med. Wschr., 1963, 43, 2 081.
13. **Reikovski H.** — Zur Frage der Anerkennung der Virus hepatitis als Berufskrankheit, Dtsch. med. Wschr., 1965, 47, 2 099.
14. **Piesbergen H.** — Virushepatitis als Berufskrankheit, Münch. med. Wschr., 1967, 10, 505.
15. **Marmion B., Tonkin R.** — Control of hepatitis in dialysis units, Brit. med. Bull., 1972, 28, 169.
16. **Feldman R., Schiff E.** — Hepatitis in dental profesionals. J. Amer. med. Ass., 1975, 232, 1 228.
17. **Mosley J.** și colab. — Hepatitis B virus infection in dentists, New Engl. J. Med., 1975, 293, 729.
18. **Rosenberg J.** și colab. — Viral hepatitis : an occupational hazard to surgeons, J. Amer. med. Ass., 1973, 223, 395.
19. **Jordan G. L.** — Viral hepatitis : a surgeon disease, Amer. J. Surg., 1974, 127, 629.
20. **Pattison Ch.** și colab. — Epidemic hepatitis in a clinical laboratory, J. Amer. med. Ass., 1974, 230, 854.
21. **Rozen P.** și colab. — Hepatita virală B, factor de risc pentru personalul laboratoarelor clinice, Bact. și Virus. (Buc.), 1976, 1, 23.
22. **Villarejos V. M.** și colab. — Rols of saliva, urine and feces in the transmission of type B hepatitis, New Engl. J. Med., 1974, 291, 1 375.
23. **Bickel G.** — Indications, dangers et abus de la transfusion sanguine, Méd. et Hyg., (Genève), 1958, 381, 141.
24. **Almeida J.** și colab. — Possible airborne spread of serum-hepatitis virus within a haemodilaysis unit, Lancet, 1971, **II**, 849.
25. **Spies K.** — Group at high risc of acquited hepatitis A and B. Working group on Viral Hepatitis WHO, Reg. off. Eur. Bucharest 25—29 august 1975.
26. **Friedman A., Thomson E.** — Hepatitis complication chronic hemodialysis Lancet, 1966, **II**, 675.
27. **Jones O.** și colab. — Viral Hepatitis : a staff hazard in dialysis units, Lancet, 1967, **I**, 835.
28. **Ringertz O.** și colab. — Clinical aspects on outbreak of hepatitis among personal in hemodialysis, Scand. J. Infect. Dis., 1969, 1, 51.
29. **Blumberg A.** — L'hépatite dans les stations de dialyse, Méd. et Hyg. (Genève), 1973, 1 053, 659.
30. **Garibaldi R.** și colab. — Hemodialysis — associated hepatitis, J. Amer. med. Ass., 1973, 225, 384.
31. **Hennenkens Ch.** — Hemodialysis — asoc. hepatitis, J. Amer. med. Ass., 1973, 225, 407.
32. **Milcov V., State Doina, Sandu L., Tulbure T.** — Cercetarea antigenului Au și a anticorpilor specifici într-o secție de hemodializă, Viața med., 1971, 14, 663.
33. **Taylor J.** și colab. — Hepatitis B in plasma fractionation workers, J. Amer. med. Ass., 1954, 230, 850.
34. **Pattison Ch.** și colab. — Serological and epidemiological studies of hepatitis B in hemodialysis units, Lancet, 1973, **II**, 172.
35. **Ward R.** și colab. — Hepatitis antigen in saliva and mouth washings, Lancet, 1972, **II**, 726.
36. **Berris B.** și colab. — Frequency of hepatitis in dentists in Ontario, Ann. intern. Med., 1974, 81, 699.
37. **Scheller Daniela** — Studiu referitor la importanța testului AgAu și la manifestările buco-dento-paradontale ale hepatitei virale. Implicațiile epidemiologice în asistența stomatologică. Teză de doctorat (I.M.F.), București, 1975.

38. **Balş M.** şi colab. — The incidence of hepatitis with HBAg among the medico-sanitary personal, Rev. Roum. Virol., 1974, 25, 365.
39. **Williams S.** şi colab. — Dental infection with Hepatitis B, J. Amer. med. Ass., 1975, 232, 1 231.
40. **Vaisrub S.** — Hepatitis B — traffic in the dentist's office, J. Amer. med. Ass., 1975, 232, 1 270.
41. **Barker I. F.** şi colab. — Transmission of serum hepatitis, J. Amer. med. Ass., 1970, 211, 1 509.
42. **Roseau E.** — L'hépatite virale, maladie des chirurgiens, Nouv. Presse méd., 1974, 3, 2 459.
43. **Kozlovskii P. A.** — (Boala Botkin la chirurgi), Sovetsk. Med., 1958, 22, 148.
44. **Pattison C.** şi colab. — Epidemiology of hepatitis B in hospital personnel, Amer. J. Epidem., 1975, 101, 59.
45. * * * — Is viral hepatitis a nosocomial hazard for the medical technologist? J. Amer. med. Ass., 1973, 223, 809.
46. **Capps R.** şi colab. — Endemic infectious hepatitis in a an infants orphenage, Arch. intern. Med., 1952, 89, 6.
47. **Lewis Th.** şi colab. — Hepatitis B antigen and antibody in hospital and non hospital personnel, New Engl. J. Med., 1973, 289, 647.
48. **Reed W.** şi colab. — Exposure and immunity to hepatitis-B virus in a liver unit., Lancet, 1974, **I**, 581.
49. **Redeker A.** şi colab. — Hepatitis B immune globulin as a prophylactic measure, New Engl. J. Med., 1975, 293, 1 055.
50. **Desmyter J.** şi colab. — Hepatitis-B immunoglobulin in prevention of $HB_s$ antigenemia, Lancet, 1975, **II**, 377.
51. **Seef L.** şi colab — Efficacy of hepatitis B immune serum globulin after accidental exposure, Lancet, 1975, **II**, 939.
52. * * * — Un vaccin contre l'hépatite B, Méd. et Hyg. (Genève), 1976, 12 mai, 774.
53. **Spies K.** — Groups high risk of acquising hepatitis A and B, Oficiul regional pentru Europa al O.M.S., Working Group on Viral Hepatitis (WHO), Bucureşti, 25—29.VII.1975.

31

# PROFILAXIA HEPATITEI VIRALE

## POSIBILITĂȚI ȘI DIFICULTĂȚI ÎN PROFILAXIA HEPATITEI VIRALE

Profilaxia hepatitei virale este departe de a fi rezolvată, în mod satisfăcător, la ora actuală. Din această cauză, de mai mulți ani se vorbește despre hepatita virală ca despre una din bolile infecțioase rămase încă „necucerite" ori necontrolate, și numai foarte recent au apărut unele aprecieri optimiste, după care hepatita virală s-ar afla „în pragul prevenirii" (1), în așteptarea vaccinurilor în curs de experimentare.

Dificultățile actuale ale profilaxiei se explică prin următoarele mari categorii de factori:

A. *Întîrzierea și imperfecțiunea cunoștințelor noastre asupra hepatitei virale.* Se știe că recunoașterea acestei boli, ca boala virală, datează numai din anii 1942—1944. Pînă atunci, forma sporadică a hepatitei virale fusese considerată drept un „icter cataral", iar hepatita B era încă necunoscută, deși primele ravagii ale acestei boli se făcuseră resimțite, pe măsura multiplicării și generalizării actelor medicale în condiții de imperfectă sterilitate și eliminare a transmiterii virusului B. Desigur, nici acum nu cunoaștem încă destul asupra tuturor manifestărilor și a răspîndirii reale a infecției cu virusul hepatitic B, pe care sondaje făcute în Africa îl arată prezent la 5—15% din populație.

Cultivarea virusurilor hepatitice nu a fost obținută nici pînă în prezent, ceea ce a întîrziat, în mod păgubitor, atît procedurile de diagnostic specific, cît și obținerea unui vaccin. Dificultăți mai mari au fost și în legătură cu realizarea unui model experimental de hepatită virală pe animale și numai în cîțiva ani acest lucru s-a obținut la unele subprimate (marmoset și cimpanzeu).

B. *Complexitatea epidemiologiei hepatitei virale* constituie un alt factor important, din cauza modalităților extrem de variate, prin care se poate transmite infecția. mai ales în cadrul hepatitei virale B. Dar, chiar și în cazul hepatitei virale A, ar fi eronat să simplificăm profilaxia, la aceea a unei infecții digestive, ca dizenteria ori infecțiile cu salmonele. Astfel, pe lîngă faptul că hepatita virală A poate fi răspîndită și pe cale parenterală, nici în cadrul profilaxiei infecțiilor digestive, rezultatele așteptate nu sînt perfect superpozabile, așa cum a reieșit din experiența catastrofalei epidemii hidrice de hepatită virală de la Delhi-In-

dia, din 1956. Se știe că atunci apa potabilă a orașului a fost poluată cu apă de canal și, deși filtrarea și clorinarea apei s-au dovedit eficiente pentru a preveni o epidemie de dizenterie ori de febră tifoidă, aceste măsuri nu au putut împiedica apariția a 30 000 cazuri de hepatită virală. Clorinarea apei, în proporția ca aceasta să rămînă potabilă, a eliminat bacteriile, dar nu a avut nici un efect asupra virusului hepatitic.

Este cunoscută, de asemenea, marea rezistență la căldură a virusurilor hepatitice, cu consecințe în profilaxia hepatitei de inoculare. Pe de altă parte, complexitatea epidemiologică a hepatitei virale B determină dificultăți pentru profilaxie, din următoarele motive :

a) există în lume un *rezervor sanguin imens de virus hepatitic* (milioane, ori zeci de milioane de purtători de antigen $HB_s$) ;

b) există *posibilități multiple și variate* (parenterale și neparenterale) *de transmitere a virusului hepatitic B :* inoculări accidentale, transfuzii de sînge, transmitere digestivă (contact intim), transmitere veneriană, transmiterea gravidă-făt, transmitere prin vectori (insecte hematofage) și transmitere aeriană) posibilă).

Pentru toate aceste motive, profilaxia hepatitei virale este una din cele mai complexe, interesînd multiple sectoare de activitate umană și variate căi de transmitere a infecției.

## ASPECTE DISTINCTIVE ÎNTRE PROFILAXIA HEPATITEI VIRALE A ȘI B

În funcție de particularitățile epidemiologice ale hepatitei A și B, există o serie de deosebiri între profilaxia celor două hepatite, atît prin măsuri profilactice diferite, cît și prin anumite nuanțări privind măsurile comune. În practică, însă, mai ales atunci cînd nu se cunoaște încă tipul de hepatită virală, măsurile profilactice trebuie concepute și aplicate integral, pentru ambele tipuri de hepatită. În perspectivă, pe măsură ce se vor generaliza testele specifice și rapide de diagnostic ale celor două hepatite (cum este hemaglutinarea pasivă inversă pentru hepatita B, prin proceduri rapide, ca „Hepanosticon"), se vor putea orienta *de la început* măsurile profilactice într-o direcție sau alta, iar izolarea bolnavilor se va putea face separat (A și B), din primul moment. De asemenea, evaluarea unor măsuri profilactice specifice, cum este profilaxia cu gammaglobuline standard nu se poate face decît cunoscînd tipul de hepatită virală asupra căreia voim să acționăm (eficientă în cazul profilaxiei hepatitei A, ineficientă în cazul hepatitei B).

În același scop, *declararea hepatitei la centrele sanitaro-antiepidemice, trebuie făcută separat și anume : hepatita virală A, hepatita virală B și hepatita virală de tip nespecificat* (atunci cînd nu se poate preciza tipul de hepatită), așa cum dealtfel sînt și recomandările recente ale O.M.S. Într-o serie de țări, hepatita virală se înregistrează de cîțiva ani în acest sens.

*Hepatita virală A.* În hepatita virală de tip A, a cărei *răspîndire dominantă este pe cale digestivă,* prin contact direct, hrană, apă etc. și mai puțin pe cale parenterală, măsurile profilactice trebuie să vizeze combaterea acestor căi de transmitere, prin îmbunătățirea sanitației localităților, a igienei alimentare și a igienei personale, prin educația sanitară a populației („cheia de boltă" a profilaxiei hepatitei virale A).

De asemenea, ținînd seama în cazul hepatitei virale A (hepatita „epidemică") de pericolul epidemiilor mari, hidrice, alimentare și de contact în colectivități, *măsurile antiepidemice trebuie bine concepute și aplicate*, mai ales pentru împiedicarea contaminării apei și a hranei, prin controlul depunerilor materiilor fecale și urinii în condiții igienice, și cu toate măsurile de prevenire comune infecțiilor digestive. În mediul rural, o atenție deosebită trebuie acordată surselor comune de apă (fîntîni), care trebuie controlate și asanate periodic.

În scop profilactic, pentru prevenirea unor epidemii și a îmbolnăvirilor persoanelor cu mare risc de a se infecta, *profilaxia cu gammaglobuline standard s-a dovedit eficientă și poate fi aplicată conform unor indicații selective* (vezi mai departe „Profilaxia specifică").

Măsurile privind împiedicarea transmiterii pe cale parenterală se aplică întocmai, ca și în cazul hepatitei virale B, cu observația că, în cazul hepatitei A, neexistînd purtători cronici de virus, acest risc este mai puțin frecvent, în comparație cu acela din cazul hepatitei virale B.

*Hepatita virală B* pune probleme mult mai complexe pe plan profilactic, din cauza existenței unui mare număr de purtători cronici asimptomatici sau simptomatici de virus B, dintre care mulți rămîn necunoscuți, precum și din cauza multiplelor și variatelor căi de transmitere ale acestui virus. În cazul acestei hepatite, pe primul plan trec măsurile de *împiedicare a transmiterii parenterale* (prin instrumente medicale, transfuzii de sînge și derivate, în centrele de hemodializă, în cabinetele de O.R.L. și de stomatologie etc.), dar acordînd importanța cuvenită și celorlalte modalități de transmitere „neparenterală", care formează 20—50% din totalul infecțiilor cu acest virus.

În cazul hepatitei virale B, *profilaxia specifică* pasivă este posibilă numai cu imunoglobuline specifice, recoltate din plasma care conține titruri înalte de anticorpi anti-$HB_s$, iar imunizarea activă se află în pragul realizării, prin rezultatele favorabile obținute pe animale și unele rezultate preliminare obținute pe om.



În cele ce urmează vor fi prezentate, în detaliu, măsurile profilactice centrate pe : *sursele de infecție, căile de transmitere* și *protecția* (specifică și nespecifică) *a populației receptive*, cu specificarea particularităților profilactice pentru cele două tipuri de hepatită virală.

## MĂSURI FAȚĂ DE SURSELE DE INFECȚIE

### DEPISTAREA SURSELOR DE INFECȚIE

Identificarea surselor de infecție, cu virus A sau B, rămîne un obiectiv de dimensiuni formidabile, greu de conceput, iar practic cu totul parțial realizabil, față de *răspîndirea considerabilă actuală a infecțiilor cu virusuri hepatitice*, de multitudinea formelor inaparente de infecție, cît și de varietatea manifestărilor clinice, care rămîn necunoscute în imensa lor majoritate.

*Rezervorul* și *sursele de virus hepatitic* sînt reprezentate în primul rînd de *om* (bolnav ori purtător asimptomatic de virus). Un alt rezervor de virus, de o importanță epidemiologică restrînsă, este constituit de unele subprimate (cimpanzei), de la care s-au propagat unele mici epidemii la personalul de îngrijire al acestora.

*Rezervorul uman* de virus hepatitic este imens, fiind alcătuit în primul rînd, de *omul bolnav*, cu *hepatită virală* tipică (icterică sau anicterică) sau cu alte manifestări atipice ale infecției cu virus hepatitic B (periarterită nodoasă, glomerulonefrită). Alte surse de infecții cu virus hepatitic B, *insuficient depistate în practică*, sînt formate de *bolnavii de hepatită cronică* (persistentă sau agresivă), de *ciroză hepatică*, dintre care 30—50% se însoțesc de prezența antigenului $HB_s$ în sînge, precum și de bolnavii cu *hepatom*, care se însoțesc în 60—80% din cazuri de antigenemie pozitivă.

În toate aceste cazuri, trebuie cercetat antigenul $HB_s$, pe cît posibil prin metodele cele mai sensibile, iar persoanele cu antigen $HB_s$ prezent trebuie înregistrate ca tot atîtea *surse de infecție*, declarate și izolate în condiții de spital, ca orice caz de hepatită virală B.

## PURTĂTORII CRONICI ȘI ASIMPTOMATICI DE VIRUS

Purtătorii cronici constituie cea mai grea problemă a profilaxiei hepatitei virale B, ținînd seama de numărul lor considerabil și în continuă creștere. După cum se știe, aproximativ 5% din foștii bolnavi de hepatită virală B rămîn purtători cronici asimptomatici (pe lîngă alți 10%, reprezentați prin cazurile de hepatită cronică și de ciroză posthepatitică). Ținînd seama că prevalența purtătorilor de antigen $HB_s$ în Africa este de 5—15% din populație, iar în alte țări din lume este de 0,5—5%, este ușor să evaluăm cifra actuală a purtătorilor cronici de virus hepatitic B la mai multe milioane de persoane. Numai în S.U.A., în 1971, s-au depistat 12 500 de purtători de antigen $HB_s$ printre cei 3 milioane de donatori de sînge. Un astfel de „screening" este însă imposibil de a fi aplicat la întreaga populație, și este de consiliat numai pentru anumite grupe de persoane, sau profesiuni, care prezintă un risc deosebit de transmitere pentru cei din jur.

*Atitudinea față de purtătorii cronici de virus* constituie o problemă mult dezbătută în ultimii ani. Un acord s-a format, totuși, cu privire la următoarele aprecieri și reguli de conduită :

— În primul rînd, nu se poate concepe o măsură generală de izolare sau de reducere a activității sociale a acestor purtători sănătoși. Nu putem face din aceștia un nou tip de „leproși", ca în antichitate (2). Trebuie evitată orice măsură, care poate crea panică, anxietate sau un impact social.

— Este însă indicat ca fiecare purtător să fie informat asupra stării sale și a potențialului său de infecțiozitate pentru cei din jur și să primească educația sanitară necesară : *contraindicație absolută de a dona sînge,* interdicție de a împrumuta obiecte de toaletă (brici, foarfeci, instrumente de manichiură) și orice obiect personal, cu atît mai mult dacă acesta este contaminat cu sînge.

— O problemă specială o constituie personalul medico-sanitar, purtător de antigen $HB_s$ și în special : chirurgi, stomatologi, dentiști, biologi, surorile și infirmierele, personalul de laborator. Acest personal, prin cea mai mică neglijență de tehnică aseptică, pot transmite virusul la cei pe care îi îngrijesc sau îi explorează. Astfel de cazuri au comunicat o serie de autori (3, 4, 5). Se consideră însă că prin respectarea măsurilor de tehnică aseptică și dezinfecție acest risc poate fi complet anihilat.

— Pentru gravidele purtătoare de antigen $HB_s$ ținînd seama de raritatea cazurilor de transmitere

transplacentară, se recomandă măsuri stricte de tehnică aseptică cu ocazia nașterii, cînd sîngele parturientei poate infecta ușor nou-născutul (deci postnatal), cît și pe cei din jur. Alăptarea, așa cum a arătat o vastă experiență clinică nu duce la infecția fătului și este permisă (vezi cap. *18*).

— Persoanele din sectorul alimentar, purtătoare de virus B, trebuie să fie instruite de a evita contactul alimentar cu sîngele lor, ca și cu secrețiile nazofaringiene și saliva, care pot conține virusul.

Mai dificil de consiliat este situația purtătorilor de antigen $HB_s$, în familie, unde prin intimitatea relațiilor soț-soție, transmiterea antigenului $HB_s$ este mai greu de controlat.

## CONDUITA PROFILACTICĂ FAȚĂ DE BOLNAVI

*Raportare.* Bolnavii cu *hepatită virală acută* se declară în mod obligatoriu, specificîndu-se și tipul de hepatită virală A sau B (cînd se poate preciza) sau ca hepatită virală acută (tip nespecificat).

*Izolare.* Bolnavii cu hepatită virală acută *se izolează cel puțin 3 săptămîni* de la începutul bolii (atît în țara noastră, cît și în alte țări) (6), în condițiile cerute de izolarea unei infecții de transmitere digestivă (closet, lavabou și baie separate), realizîndu-se, pe cît posibil, și o separare a instrumentarului folosit de bolnav. Pentru hepatita virală A, izolarea de 3 săptămîni este considerată suficientă. Pentru hepatita virală B, ținînd seama de negativarea lentă a antigenemiei $HB_s$ ar fi de dorit ca izolarea să dureze 40 de zile, cu specificarea, la eliberarea din spital, dacă este sau nu purtător convalescent de antigen $HB_s$ primind și instructajul necesar prevenirii răspîndirii intrafamiliale a virusului.

Toți autorii recomandă *ca hepatita virală A să fie izolată separat de hepatita virală B*, deși în practică acest lucru este greu de realizat de la început, iar absența antigenului $HB_s$ la examenele curente în uz nu infirmă o hepatită de tip B (cu un antigen $HB_s$ în cantitate minimală sau care a dispărut).

Eficiența izolării bolnavilor cu hepatită virală acută este pusă la îndoială de unii, mai ales că nu acoperă, din durata contagiozității maxime, ultima parte a incubației și perioada preicterică. Cu toate acestea, chiar dacă izolarea nu acoperă integral perioada de contagiozitate a bolii, nu se poate renunța la o măsură utilă (recomandată pentru icterul epidemic încă din Evul Mediu !), chiar dacă este aplicabilă numai pentru o parte a perioadei de contagiozitate.

Bolnavii cu hepatită cronică sau cu ciroză hepatică, decelați cu antigen $HB_s$ în sînge, trebuie izolați în saloane separate și cu instrumentar separat, individual și riguros sterilizat. Măsuri sanitare, de precauție (dezinfecție, sterilizare) trebuie luate și pentru alți bolnavi purtători de antigen $HB_s$.

*Dezinfecția* și *sterilizarea* în hepatita virală necesită *măsuri de dezinfecție curentă* și o *dezinfecție terminală*, conform instrucțiunilor, cu privire la profilaxia și combaterea infecțiilor intraspitalicești, în vigoare în țara noastră (7).

*Dezinfecția mîinilor* se face prin spălare minuțioasă cu apă și săpun. Pentru o dezinfecție rapidă se poate recurge la alcool iodat (soluție diluată 0,5—1%).

*Termometrele* se dezinfectează cu o soluție 0,5% de iod în alcool 70% (10 minute), sau cu iodofori (Wescodyn).

*Căldura* constituie mijlocul de sterilizare cel mai sigur în hepatita virală.

*Instrumentele*, care rezistă la căldură, se sterilizează prin autoclavare (120°, timp de 30 de minute), fierbere (30 de minute) sau căldură uscată (160°, timp de 2 ore), după ce în prealabil au fost curățate minuțios de sînge sau de alte substanțe organice.

Pentru instrumentele și aparatele, care nu rezistă la căldură, se recurge la : sterilizarea gazoasă cu oxid de etilen, sterilizare cu soluție 40% formol (12 ore), sterilizare cu soluție 2% de glutaraldehidă (8, 9).

Soluția de hipoclorit de sodiu 1%, timp de 30 de minute, constituie un bun dezinfectant, prin clorul pe care îl eliberează, pentru instrumente și obiecte de sticlă, pentru mese de lucru (nu însă pentru obiecte de metal, pe care îl corodează). Soluția trebuie pregătită zilnic, pentru a fi utilizată proaspătă, deoarece pierde repede clorul (8).

Măsurile de dezinfecție profilactică se vor efectua conform prevederilor în vigoare în țara noastră (7, 10) :

— *Rufăria de pat* și *de corp*, înainte de a fi spălată, se dezinfectează într-o baie cu sodă 2% și detergenți de contact, apoi prin fierbere timp de 30 de minute.

— *Tacîmurile* și *vesela bolnavului* se dezinfectează prin fierbere 30 de minute, în soluție de sodă 1—2%, sau prin dezinfecție chimică cu cloramină 1—5%, sau cu detergenți cationici, soluție 1%, timp de 2 ore, cu spălare minuțioasă ulterioară.

— Pentru *excrete* (scaun, urină) se recurge la soluția de cloramină 3%, timp de 6—12 ore, sau la varul cloros 1/5, timp de 1 oră.

— *Lavaboul* și *closetul* se dezinfectează cu var cloros în soluție de 5—10% (500 g var cloros la o găleată de apă), timp de 8—12 ore.

— *Ploștile* și *urinarele* se dezinfectează cu soluție 2% var cloros, timp de 2 ore.

— *Dușumeaua* și *obiectele* din camera unde se află bolnavul se curăță zilnic cu soluție caldă 1% săpun cu sodă, iar baia cu soluție de cloramină sau detergenți cationici 2%.

— *Dezinfecția terminală a camerei bolnavului* se face prin dezinfecție cu soluție 2% Bromocet (sau cu soluție 3% cloramină) și apoi curățire minuțioasă, sau prin formolizare (soluție apoasă 40% de formol), timp de 12 ore.

*Reguli igienice*. Personalul va lucra protejat cu mănuși, în manoperele de îngrijire a bolnavului (recoltări, injecții, contactul cu excrete) și se va dezinfecta de fiecare dată prin spălare cu apă și săpun. Nu va fuma, mînca sau bea în camerele bolnavilor și nu va duce la gură mîna sau obiecte contaminate.

### ATITUDINEA FAȚĂ DE CONTACȚII RECEPTIVI ȘI FAȚĂ DE PERSOANE CU MARE RISC DE INFECȚIE

Contacții receptivi ai bolnavilor trebuie înregistrați și urmăriți pînă la 40 de zile (pentru hepatita A) prin control periodic și de laborator. Pentru contacții de hepatită B, observația se va prelungi pentru durata incubației maxime.

Contacții vor primi, cît mai curînd posibil de la precizarea contactului, gammaglobuline standard 16%, în doză de 0,1 ml/kilocorp (sau 0,2 ml/kilocorp, din concentrația 10%), în caz de contact cu hepatita A, sau imunoglobuline specifice anti- $HB_s$, în caz de contact cu hepatita B (vezi mai departe).

După *K. Spies* (11), sînt considerate cu mare risc la îmbolnăvire de hepatită virală următoarele grupe de persoane :

Pentru *hepatita virală A :* copiii de 3—15 ani, cu cazuri în familie ori în colectivități (creșe, cămine, școli) ; familii cu copii ; personalul medico-sanitar ; personalul din școli și colectivități de copii ; turiștii care merg în regiuni cu endemie de hepatită virală.

Pentru *hepatita virală B :* personalul din unitățile de hemodializă și transplante (în Europa hepatita B este endemică în 40% din aceste unități) ; personalul sanitar (medici infecționiști, anatomopatologi, chirurgi, dentiști, personal din laboratoare și centre de transfuzii) ; pacienți supuși dializei.

La aceștia se mai pot adăuga : copiii din spitale de boli mintale, bolnavii cu boli cronice supuși la intervenții frecvente parenterale (reumatism, boli hematologice, diabet, tuberculoză, cancer, renali cronici), precum și persoanele expuse la boli veneriene sau care practică prostituția.

Toate persoanele specificate în aceste grupe cu „risc crescut" la infecția de hepatită virală, trebuie urmărite și controlate cu atenție pentru hepatita A sau B.

## MĂSURI FAȚĂ DE CĂILE DE TRANSMITERE

*Calea digestivă.* Pentru împiedicarea răspîndirii bolii pe cale intestinal-orală, trebuie luate toate măsurile cunoscute, în acest scop de : igienă personală, igienă alimentară și igienă generală (sanitație). Pentru aceasta sînt indicate :

— protecția apei potabile și a recoltării, transportului și depozitării produselor alimentare, în condiții de perfectă igienă (pentru prevenirea epidemiilor hidrice și alimentare) ;

— controlul procurării de stridii și alte „frutti di mare", care se consumă crude și constituie un risc de îmbolnăvire de hepatită virală ;

— controlul igienei și sanitației localităților ;

— controlul depunerii igienice a materiilor fecale și a urinii ;

— educația sanitară largă, a populației (indispensabilă !) ;

— controlul igienic al colectivităților de copii (creșe, cămine, școli), pentru împiedicarea infecțiilor digestive și prin contact.

*Calea parenterală.* Pentru prevenirea transmiterii parenterale a virusului hepatitic se vor aplica întocmai instrucțiunile în vigoare în țara noastră, cu privire la *sterilizarea instrumentarului și a diferitelor materiale utilizate în practica medico-chirurgicală* (7).

O serie de remarci asupra sterilizării instrumentarului au fost prezentate mai înainte.

Prin respectarea integrală a instrucțiunilor de sterilizare în vigoare, hepatita iatrogenă (de „inoculare"), imputabilă instituțiilor sanitare, va deveni cu timpul inexistentă. O măsură utilă, adoptată în unele țări în acest scop, este aceea a utilizării seringilor de material plastic. care se folosesc o singură dată („dispozabile").

Riscul hepatitei de inoculare continuă însă să fie întreținut prin *manoperele nemedicale* (vezi și tabelul XXVII), cu risc de transmitere a virusului hepatitic, în lipsa unei sterilizări corespunzătoare : autoinjecții, injecții practicate ilicit de persoane necalificate, neaplicarea măsurilor de sterilizare în saloanele de coafură (bărbierit, manichiură, pedichiură) și alte manopere de inoculare mai rare.

*Profilaxia hepatitei posttransfuzionale.* Problema este tratată în capitolul *29*. Menționăm aici numai marea pondere a hepatitei virale posttransfuzionale, pe plan mondial. Astfel, în S.U.A. (12), anual sînt

transfuzate cu sînge şi produse de sînge 1 800 000 de persoane, după care apar aproximativ 17 000 de cazuri de hepatită posttransfuzională patentă (împreună cu hepatitele subclinice : 100 000 cazuri pe an).

*Profilaxia hepatitei profesionale* este tratată în cap. *30*.

## PROFILAXIA SPECIFICĂ A HEPATITEI VIRALE PRIN IMUNIZARE PASIVĂ

### PROFILAXIA HEPATITEI VIRALE A CU GAMMAGLOBULINE STANDARD

Eficacitatea preventivă a *imunoglobulinei umane normale* (gammaglobuline obţinute din plasma persoanelor sănătoase), faţă de *hepatita virală de tip A,* a fost dovedită prima dată de *Stockes* şi *Neefe* în 1945 (12), cînd — într-o tabără în care izbucnise o epidemie de hepatită — din 53 de persoane protejate cu gammaglobuline, numai 20% au făcut o hepatită uşoară, în timp ce în lotul de 278 persoane neprotejate 67% din acestea au făcut hepatită. De atunci, aceste rezultate au fost confirmate de numeroşi autori, în diferite ţări. Astfel, în ţara noastră, *N. Constantinescu* şi *Olga Zavati* conchid, în 1966 (13 bis) : „aplicarea gammaglobulinelor în sezonul preepidemic (septembrie) în colectivităţi de copii în vîrstă de 3—14 ani — grădiniţe şi primele 7 clase — modifică morbiditatea hepatitei infantile, în sensul dispariţiei croşetului epidemic de toamnă-iarnă, observat în mod exclusiv la vîrsta copilăriei". În U.R.S.S., în 1966, de asemenea, *Zibitsker* (14) efectuînd profilaxia cu gammaglobuline pe 20 000 de copii din creşe şi grădiniţe de copii a scăzut incidenţa hepatitei virale de 4,7—5,7 ori. O cercetare făcută în Anglia, sub auspiciile Consiliului de cercetări medicale, între 1966 şi 1968 pe 2 050 de contacţi (copii) trataţi cu gammaglobuline, comparativ cu pe 2 053 de copii lot control, a arătat o eficacitate preventivă a acesteia de 84,2% (15).

Un alt studiu (16) prospectiv şi dublu orb, efectuat în 1971 pe 107 803 soldaţi ai S.U.A., aflaţi în Extremul Orient, a probat — de asemenea — eficacitatea profilactică a gammaglobulinei faţă de hepatita virală A. Fiecare soldat a primit, alternativ, o injecţie de gammaglobuline 16% sau o soluţie „placebo". În lotul care a primit gammaglobuline, incidenţa hepatitei virale a scăzut semnificativ, obţinîndu-se o protecţie de 60%. Doza de 5 ml a conferit o mai bună protecţie decît cea de 2 ml, iar durata protecţiei a fost evaluată la 6 luni. O experienţă favorabilă în ţara noastră a avut *Gh. Mirea* (17), în judeţul Teleorman. Folosind gammaglobuline (concentraţia 16%), în doză de 0,02 ml/kilocorp, a obţinut o scădere a morbidităţii cu 60%, pe o perioadă de 6 luni. Un alt studiu recent, verificat statistic, apreciază protecţia oferită prin gammaglobuline în profilaxia hepatitei A (transmitere prin contact în familie) la 87—98% (18).

Alţi autori sînt de părere că gammaglobulinele, administrate preepidemic, în masă (pe zeci de mii de copii) nu previn în mod real, apariţia bolii, ci transformă formele icterice în forme anicterice şi fruste, greu de diagnosticat şi cu rol important în răspîndirea infecţiei (19, 20). De asemenea, şi alţi autori din ţara noastră (21, 22) şi din Franţa (23) au ajuns la concluzia inficienţei gammaglobulinelor în profilaxia largă a hepatitei virale. Aceste concluzii pledează pentru renunţarea folosirii gammaglobulinelor în profilaxia în masă a hepatitei, prin cuprinderea tuturor copiilor receptivi.

Rezultatele acestor studii, deși par contradictorii, pot fi totuși coroborate și explicate. Aplicate *în masă* și la interval de cîteva luni, gammaglobulinele au — pe lîngă acțiunea de prevenire a unor cazuri — și o acțiune de atenuare, sau de suprimare a bolii clinice, în alte cazuri, hepatita virală evoluînd inaparent, asimptomatică, ceea ce s-a probat prin teste enzimatice și puncții biopsice (24). Astfel de cazuri se rezolvă cu o imunitate obținută „activo-pasiv", dar din punct de vedere epidemiologic se reproșează că rămînînd inaparente, și deci necunoscute, aceste cazuri pot contribui la răspîndirea infecției.

Concluzia actuală, ținînd seama de aceste reguli, este aceea că *profilaxia în masă, de rutină, a tuturor cazurilor, cu gammaglobuline nu este indicată, și nici nu trebuie să devină un procedeu de rutină,* care să înlocuiască celelalte măsuri preventive : program de supraveghere permanentă, igienizare etc. De altfel, rezultatele unei aplicări în masă nici nu pot fi evaluate corect, dacă ținem seama că, în morbiditatea prin hepatită virală studiată, se cuprinde și morbiditatea concomitentă prin tipul B de hepatită, față de care gammaglobulinele sînt ineficiente.

*Valoarea gammaglobulinelor, aplicate corect și numai în profilaxia hepatitei virale de tip A, rămîne însă stabilită, respectîndu-se anumite indicații,* de necesitate și renunțîndu-se la o aplicare „în masă", contraindicată și pentru alte obiecții care se aduc folosirii extinse a unor astfel de materiale biologice.

*Indicațiile profilaxiei cu gammaglobuline* rămîn valabile în următoarele situații : contacți cu bolnav de hepatită virală în familie ; contacți în colectivități de copii ; contacți de spital ; inoculări accidentale (personal medico-sanitar) ; consum de apă suspectată de a fi contaminată ; voiaj în ținuturi cu endemie intensă de hepatită virală.

În aceste cazuri, trebuie procedat la administrarea cît mai curînd după expunere (sau înainte de expunere, cu repetare la 6 luni) a unei doze de 0,1 ml/kilocorp de gammaglobuline 16%, care poate fi crescută la 0,3 ml/kilocorp, în caz de inoculare accidentală, contact intim, prelungit, sau întîrzierea aplicării. Pentru gammaglobulinele de 10%, doza se va mări în mod corespunzător. Pentru adulți, doza de gammaglobuline 16% nu va fi mai mică de 5 ml.

Gammaglobulinele normale nu sînt eficiente în profilaxia hepatitei virale B, sau au numai uneori un efect preventiv, sau doar atenuant, dacă conțin, în cantități variate, și anticorpi specifici anti-$HB_s$, așa cum s-a remarcat cu ocazia studiului făcut în 1971 în Coreea (16).

Efecte preventive, aproape similare, cu gammaglobuline normale și cu imunoglobuline anti- $HB_s$, au obținut *Szmuness* și colab. (34), avînd și un lot martor neprotejat, alcătuit din copii și urmăriți pînă la 2 ani. Din cei protejați cu imunoglobuline anti-$HB_s$ sau cu imunoglobuline standard, 11% au făcut hepatită și jumătate din aceștia au rămas purtători de antigen $HB_s$. Anticorpii au persistat pînă la 4 luni.

Încercate în *profilaxia hepatitei posttransfuzionale*, gammaglobulinele normale au dat rezultate discordante. Astfel, *Creutzfeldt* și colab. (25), pe 100 de pacienți transfuzați și protejați cu gammaglobuline, au avut numai în 4% din cazuri forme anicterice de hepatită, în timp ce pe 151 de pacienți transfuzați și neprotejați au avut 10,6% cazuri de hepatită, dintre care 2,6% icterice. Alți autori nu au obținut însă un astfel de efect profilactic, prin administrarea de 10 ml gammaglobuline, nici în redu-

cerea incidenței hepatitei posttransfuzionale și nici a reducerii severității acesteia (12, 26). Pe de altă parte, costul prevenirii hepatitei la cele 1 800 000 de persoane transfuzate anual în S.U.A. ar costa 50 de milioane dolari (12). Este probabil că datele discordante, obținute de diferiți autori, au ținut de conținutul în imunoglobuline specifice, anti-A sau anti-B, al gammaglobulinelor folosite, cît și de profilul etiologic al hepatitelor posttransfuzionale, în care, pe lîngă virusul A și B, intervin și alte virusuri: virusul „C", virusul mononucleozei infecțioase și al citomegaliei.

### PROFILAXIA HEPATITEI VIRALE B CU IMUNOGLOBULINE SPECIFICE ANTI–HBs

Unele rezultate favorabile, obținute inconstant, în profilaxia hepatitei virale B cu gammaglobuline normale, au fost atribuite, în mod justificat, conținutului în anticorpi IgG ai acestora. Preparate din plasmă colectată de la mii de donatori, *aceste gammaglobuline nu fac decît să reflecte statusul imunologic al populației, față de infecțiile virale care circulă în populația respectivă.* De aceea, era de așteptat că, în ultimii ani, odată cu creșterea morbidității prin hepatita virală de tip B, să se găsească titruri mai înalte de anticorpi anti-$HB_s$ în gammaglobulinele obținute din plasma colectată de la donatori. Astfel, cercetările lui *Grady* și colab. (27) au demonstrat că titrul în anticorpi anti-$HB_s$ în gammaglobulinele normale, produse în ultimii ani, este egal ori a depășit titrul altor loturi de gammaglobuline, dovedite a fi eficiente în prevenirea hepatitei B. După alți autori, peste 90% din imunoglobulinele preparate după anul 1972 conțin anticorpi anti-$HB_s$ în titruri variabile, dar utile profilactic uneori.

Pornind de la aceste observații, s-a trecut la prepararea unor *imunoglobuline cu titruri mult mai înalte de anticorpi anti-$HB_s$* (1:100 000—1 : 500 000, măsurate prin hemaglutinare pasivă, față de titrul de numai 1:100 al gammaglobulinelor normale), obținute din plasma unor donatori selectați. *Soulier* și colab., în 1972, au publicat primele rezultate pozitive de imunizare pasivă cu imunoglobuline specifice anti-$HB_s$. În 1974—1975, s-au efectuat mai multe studii, dublu orb, cu astfel de imunoglobuline specifice anti-$HB_s$, comparativ cu un lot de gammaglobuline normale. Astfel, în studiul efectuat de *Redeker* și colab. (28), în decurs de 150 de zile au apărut 9 cazuri de hepatită virală în grupul control, care a primit gammaglobuline normale, și numai 1 singur caz în lotul de 25 de persoane, care au primit imunoglobuline specifice anti-$HB_s$. Într-un alt studiu, randomizat și dublu orb, efectuat în mai multe centre, pe 318 noi pacienți și 296 membri ai unor unități de dializă renală, s-a stabilit — de asemenea — eficiența preventivă a imunoglobulinelor specifice anti-$HB_s$. Prin administrarea de 3 ml de imunoglobuline, repetate la 4 luni, în comparație cu un lot tratat cu o doză egală de gammaglobuline normale, s-a obținut o diferență semnificativă în efectul preventiv, în favoarea imunoglobulinei specifice (29). Rezultate similare au fost obținute și în alte studii, în care s-a verificat eficacitatea preventivă a imunoglobulinei specifice anti-$HB_s$, în prevenirea hepatitei B (30, 31).

*Indicațiile imunoglobulinelor specifice anti-HB* sînt, după *Alter* și colab. (32), următoarele:

— persoanele cu o expunere intensă și acută la hepatita virală de

tip B, și care nu posedă anticorpi anti-$HB_s$ ;

— persoanele care au fost accidental inoculate cu sînge ori secreții care conțin antigenul $HB_s$ ;

— imunoglobulinele specifice anti-$HB_s$ nu par indicate în profilaxia hepatitei posttransfuzionale, deoarece studii recente au arătat că 80—90% din hepatitele posttransfuzionale nu sînt determinate de virusul B (situația din S.U.A.) ;

— utilizarea imunoglobulinelor specifice anti-$HB_s$ constituie o soluție de necesitate, în cazul personalului expus la virusul B, fiind mai indicat a se recurge în viitor la un vaccin.

Specialiștii din centrele de hemodializă din Anglia, unde din 1970 s-a obținut cu un program profilactic o scădere treptată a infecției cu virusul B în aceste centre, sînt de părere că trebuie continuat cu programul profilactic, care a dat rezultate, iar imunoglobulina anti-$HB_s$ să rămînă ca o precauție cu utilizare excepțională (33).

Astfel, ca și în cazul gammaglobulinelor normale, indicațiile imunoglobulinelor anti-$HB_s$ rămîn selective, restrînse.

## IMUNIZAREA ACTIVĂ CU VACCIN ANTI-$HB_s$ ÎN HEPATITA VIRALĂ B

Prepararea unor vaccinuri împotriva hepatitei virale B se află în prezent în curs, dintre care unele au fost experimentate și pe om, altele numai pe animale. Primele încercări de imunizare activă s-au făcut în 1971 de *Krugman* și colab. (35). El a folosit în primul rînd ser infecțios de MS-1 (hepatita de tip A), încălzit la 98°, timp de 1 minut, dar această procedură a distrus nu numai infectivitatea, ci și proprietatea imunogenică a serului cu virus, încît nu a obținut nici un rezultat protector pe 6 copii astfel tratați. Încercările de imunizare împotriva hepatitei virale B au fost mai promițătoare. Folosind un ser MS-2 (virus B), încălzit la 98°, s-a obținut distrugerea infectivității, fără să afecteze antigenicitatea (un titru de 1/128 după încălzire). Nici unul din cei 7 voluntari tratați cu acest ser încălzit, nu au făcut hepatită (dovada pierderii infectivității). S-a trecut apoi la imunizarea cu un ser astfel tratat a 29 persoane receptive, care au primit 1—3 inoculări fără efecte nefavorabile. După 4—8 luni, aceste persoane au fost inoculate cu un ser virulent, conținînd virusul B (MS-2), dar protecția nu s-a obținut decît la 17 din cei 29 copii astfel imunizați, în timp ce ceilalți 12 au făcut hepatită. Datorită acestor rezultate nesatisfăcătoare, s-a renunțat la acest procedeu de imunizare.

Încercările de imunizare făcute de *Soulier* și colab. pe voluntari cu ser cu antigen $HB_s$, încălzit 10 ore la 60°, au condus la inactivarea virusului, dar totodată și la distrugerea puterii lui imunogenice. O altă încercare cu doze mari de virus (tratat 10 ore la 60°) a condus la infectarea celor 7 voluntari, realizînd astfel că o încălzire la 60° a serului cu virus B, timp de 10 ore, nu distruge complet infectivitatea acestuia.

După abandonarea acestor prime cercetări, s-a trecut la *noi orientări de preparare și experimentare a vaccinurilor antihepatitice*, astfel :

— s-au selectat subunități ale antigenului viral B, care să fie lipsite de infecțiozitate, dar care să posede o putere imunogenă ;

— virusurile contaminante posibile din vaccin (virusuri oncogene) au fost eliminate ;

— noile vaccinuri au fost experimentate în privința inocuității și eficienței în prevenirea hepatitei experimentale la subprimate (cimpanzei), înainte de a se trece la om.

întrucît nu dispunem de un antigen viral obținut prin culturi, sursa actuală rămîne antigenul viral recoltat de la purtători. În această situație, o condiție importantă în prepararea noilor vaccinuri este aceea de a fi *perfect purificate de componentele celulare ale organismului*, care — după cum se știe — pot conduce la efecte imunologice indezirabile, printr-o sensibilizare față de antigenul membranelor hepatocitelor. Se realizează, astfel, un mecanism autoimun, responsabil de declanșarea hepatitei cronice și de perpetuarea leziunilor hepatice.

Materialul antigenic, de plecare, în vaccinurile preparate pînă acum, provine din serul ori din plasma purtătorilor cronici de antigen $HB_s$, purificat prin diferite procedee (cromatografie și metode fizice) și obligatoriu cu îndepărtarea particulelor Dane. S-a folosit numai *antigenul particulelor sferice* de 22 nm ale antigenului $HB_s$, față de care se dezvoltă *anticorpi specifici, responsabili de imunitatea specifică în hepatita de tip B.*

Un astfel de vaccin a fost preparat de *Purcell* și colab. (36), constînd din subunități ale virusului B, prin îndepărtarea particulelor Dane și inactivarea structurilor de 22 nm cu formalin. Acest vaccin, astfel purificat, este constituit din 5—9 polipeptide. Aplicat la cimpanzei, vaccinul a produs imunitate specifică anti-B, demonstrată prin rezistența la reinfecția cu virus B.

Un alt vaccin a fost preparat de *Hilleman* și colab. (37) prin plasmafereza sîngelui purtătorilor de antigen $HB_s$, cu îndepărtarea particulelor Dane și tratat cu prezervante chimice, pentru eliminarea infectivității și păstrarea imunogenității. Vaccinul s-a dovedit inofensiv și eficace: 6 cimpanzei astfel imunizați au rezistat la reinfecția cu 1 000 de doze infectante de virus B.

Particulele sferice de antigen $HB_s$, folosite în aceste vaccinuri, sînt lipsite de acid nucleic (și deci de infecțiozitate).

Un alt vaccin a fost preparat de *Maupas* și colab. în Franța (38) din antigen $HB_s$ (forme sferice și tubulare) și purificat prin folosirea de imunoglobuline adsorbante, capabile să rețină selectiv antigenul și care apoi au fost îndepărtate. Pentru siguranța suprimării infectivității, produsul antigenic, astfel purificat, a fost tratat cu formalin 0,1%. Încercat în prealabil pe cimpanzei, pentru inocuitate și eficacitate, a fost experimentat apoi pe 46 de persoane (voluntari), expuse la infecția de virus B, comparativ cu un lot de persoane nevaccinate astfel. Vaccinarea s-a făcut cu 2 injecții subcutane de 1 ml la interval de o lună. Din cele 46 de persoane vaccinate, 35 au răspuns prin producere de anticorpi anti-$HB_s$. Nici una din persoanele vaccinate nu a făcut hepatită (clinic ori biochimic), în timp ce în aceeași perioadă 43% din persoanele nevaccinate au devenit $HB_s$Ag-pozitive.

În prezent, se urmărește în continuare obținerea unor vaccinuri cît mai purificate, în căutarea unui vaccin sintetic, cu polipeptide sintetice atașate la un adjuvant micromolecular (39). După *Zuckerman*, antigenul B de suprafață poate fi separat prin tehnici biofizice și biochimice, pînă la obținerea a cel puțin două polipeptide, care pot servi ca viitoare vaccinuri (40). O altă problemă, care a rezultat din studiul etiologic al hepatitelor posttransfuzionale, este aceea a existenței altor virusuri hepatitice, „*nici A, nici B*“ probabil un alt virus, virusul „C“, sau și alte virusuri hepatitice, implicate în producerea hepatitelor posttransfuzionale. Aceste date complică șansele vacci-

nării cu un vaccin alcătuit dintr-un singur tip de virus (41).

Cu toate aceste rezerve, vaccinarea anti-hepatită B, dacă se va verifica în continuare, ieșind din stadiul experimental, va rezolva marea problemă a hepatitei virale B, adînc implantată în prezent în populația globului. Totodată, în țările din Africa, cu mare endemie de hepatită virală B și de cancer hepatic, vaccinarea va putea să întrerupă procesul oncogenic, de producere a hepatomului, în care virusul B este implicat. După cum se exprimă *Maupas* (38), o astfel de vaccinare „ar fi primul exemplu de prevenire a unei infecții virale cu potențial oncogenic".

## BIBLIOGRAFIE


1. **Chalmers Th.** — Viral hepatitis on the thresold of control, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 3.
2. **Mosley J.** — The HBV carrier, a new kind of leper? New Engl. J. Med., 1975, 292, 477.
3. **Rimland D., Parkin E.** — An outbreak of hepatitis B traced to an oral surgeon, Gastroenterology, 1972, 67, 822.
4. **Garibaldi R.** și colab. — Hospital acquired serum hepatitis, J. Amer. med. Ass., 1972, 219, 1 577.
5. **Levin L.** și colab. — Hepatitis B transmission by dentists, J. Amer. med. Ass., 1974, 228, 1 139.
6. **Gros H.** — Möglichkeiten der Hepatitis-prophylaxie, Dtsch. med. Wschr., 1973, 48, 2 305.
7. Direcția sanitară a Municipiului București — Epidemiologia, profilaxia și combaterea infecțiilor intraspitalicești, Ed. medicală, București, 1973.
8. **Bryan J.** — Hypochlorite solutions and viral hepatitis, J. Amer. med. Ass., 1974, 230, 961.
9. **Bond W.** — Control of hepatitis B virus in environemental conditions, J. Amer. med. Ass., 1975, 231, 700.
10. **Dumitrescu V., Romanescu Gh.** — Infecțiile intraspitalicești, Ed. medicală, București, 1968.
11. **Spies K.** — Groups at high of acquiring hepatitis A and B, Oficiul regional pentru Europa al O.M.S., Working Group on Viral Hepatitis (WHO), București 25—29.VIII. 1975.
12. * * * Prevention of Post-transfusion hepatitis by gammaglobulin, J. Amer. med. Ass. 1970, 214, 140.
13. **Stockes J., Neefe R.** — The prevention and attenuation of infectious hepatitis by gamma-globulin, J. Amer. med. Ass., 1945, 127, 149.
13. bis. **Constantinescu N., Zavate Olga** — Profilaxia hepatitei infecțioase virale prin gamma-globuline, Microbiologia (Buc.), 1966, 2, 97.
14. **Zibitsker E. D.** — (Efectul profilaxiei cu gammaglobuline în hepatita epidemică), Zh. Mikrobiol. (Mosk.), 1966, 1, 57.
15. * * * Assement of Britsh Gamma-globulin in preventing infectious hepatitis, Brit. med. J. 1968, 2, 451.
16. * * * Prophylactic gammaglobulin for prevention of endemic infectious hepatitis, Brit. med. J., 1968, 2, 451.
17. **Mirea Gh.** — Observații asupra eficienței gammaglobulinelor în hepatita virală, Microbiologia (Buc.), 1972, 2, 161.
18. **Landrigan P.** și colab. — The protective efficacy of immune serum globulin in hepatitis A, J. Amer. med. Ass., 1973, 223, 74.
19. **Spotarenko S. S., Karon B. I.** — (Despre acțiunea gamma-globulinelor în hepatita infecțioasă), Zh. Microbiol. (Mosk.) 1968, 5, 66.
20. **Satrov I. I.** și colab. — (Particularități clinice-epidemiologice ale hepatitei virale în condiții de profilaxie de masă cu gamma-globuline), Zh. Mikrobiol, (Mosk.), 1971, 5, 11.
21. **Spînu I.** și colab. — Efficience des immunoglobulines humaines normales dans la prophylaxie de l'hépatite infectieuse, Arch. roum. Path. exp., 1968, 27, 883.
22. **Ionescu Tr., Voiculescu M.** — Hepatita virală. Problematică, evoluare și program de supraveghere epidemiologică, Viața med., 1975, 3, 2.
23. **Laverdant G.** și colab. — Hépatite virale. Nouvel essai de gamma-globulino-prophylaxie de masse, Nouv. Presse, med., 1973, 10.
24. **Keusch C.** și colab. — Asymptomatic hepatitis in adults given gamma-globulin for prophylaxis, Arch. intern. Med., 1969, 124, 326.
25. **Creutzfeldt W.** și colab. — Untersuchungen sur Prophylaxie der Transfusion hepatitis durch Gamma-globulin, Dtsch. med. Wschr., 1966, 43, 1 905.

Holland P. și colab. — Gamma-globulin in the prophylaxis of post-transfusion hepatitis, J. Amer. med. Ass., 1966, 196, 471.
27. **Grady G.** și colab. — Hepatitis B antibody in conventional gamma-globulin, J. infect. Dis., 1975, 132, 474.
28. **Redeker A.** și colab. — Hepatitis B immune globulin as a prophylactic measure for spouses exposed to acute type B hepatitis, New Engl. J. Med., 1975, 293, 1 055.
29. **Prince A.** și colab. — Hepatitis B immune globulin : effectiveness in prevention of dialysis assoc. hepatitis, New Engl. J. Med., 1975, 293, 1 063.
30. **Seiff L. B.** și colab. — Efficacy of hepatitis B immune serum globulin, after accidental exposure, Lancet, 1975, II, 939.
31. **Desmyter J.** și colab. — Hepatitis B immuno-globulin in prevention of $HB_s$ antigenaemia in haemdialysis patients, Lancet, 1975, II, 377.
32. **Alter H., Barker L., Holland P.** — Hepatitis B immuno-globulin evaluation of clinical trials : rationale for usage, New Engl. J. Med., 1975, 293, 1 093.
33. * * * Specific immunoglobulin in prevention of hepatitis B (editorial), Lancet, 1975, II. 1 134.
34. **Szmuness W.** și colab. — Hepatitis B immune serum-globulin in prevention of nonparenterally transmitted hepatitis B, New Engl. J. Med., 1974, 290, 701.
35. **Krugman S.** și colab. — Viral hepatitis type B (MS-2 strain). Studies on active immunization, J. Amer. med. Ass., 1971, 217, 41.
36. **Purcell R. H., Ferin J. L.** — Hepatitis subunit vaccine A preliminary report fo safety and efficacy tests in chimpanzees, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 395.
37. **Hilleman M. R.** și colab. — Purified and inactivated human hepatitis B vaccine, Amer. J. med. Sci., 1975, 270, 401.
38. **Maupas P.** și colab. — Immunisation against Hepatitis B in man, Lancet, 1976, I, 1 367.
39. **Sela M.** — Immunological studies with synthetis polypeptides, Advanc. Immunol. 1966, 5, 29.
40. **Zuckerman A. J., Howard R.** — Toward hepatitis B vaccines, Bull. N. Y. Acad. Sci., 1975, 51, 491.
41. **Zuckerman A. J.** — Hepatitis B vaccine, Lancet, 1976, I, 1 396.

32

# HEPATITE VIRALE UMANE PROVOCATE DE ALTE VIRUSURI

Termenul de *hepatită virală* este utilizat pentru a desemna *numai hepatita virală produsă de virusul A și de virusul B,* la care recent s-a adăugat și *virusul „C“,* din aceeași familie a virusurilor hepatitice. Se exclude astfel atingerea hepatică, provocată de alte virusuri, agenți ai unor boli bine cunoscute ca: febra galbenă, mononucleoza infecțioasă, boala citomegalică etc. Deosebirea esențială constă în faptul că, în cazul hepatitei virale, *aceasta reprezintă manifestarea majoră clinică produsă de virusurile respective* (A, B și „C“), care sînt și extrem de hepatotrope, în timp ce atingerea hepatică în celelalte boli virale reprezintă numai una din manifestările acestora, mai puțin constantă, fiind etichetată simptom ori complicație, sau mult mai rar, apărînd ca o expresie unică a virozei respective.

*Virusurile,* care pot determina — în aceste condiții — leziuni hepatice se situează în *grupul herpes* și în *grupul arbovirusuri.*

Din grupul *h e r p e s* sînt implicate:

— *virusul citomegalic,* agent al bolii citomegalice, realizată prin infecția uzuală, sau sub forma „sindromului mononucleozic posttransfuzional“ (cazuri cu reacția Paul-Bunell negativă);

— *virusul Epstein-Barr,* agentul cauzal al mononucleozei infecțioase (cu reacția Paul-Bunell pozitivă), hepatita apărînd în cadrul general al bolii, iar uneori ca manifestare izolată;

— *virusul herpes,* care excepțional, poate provoca o hepatită virală.

Din grupul *a r b o v i r u s u r i* este implicat:

— *virusul febrei galbene,* boală cu răspîndire geografică limitată la aria de răspîndire a vectorului *(Aedes aegypti),* din zonele tropicale.

## HEPATITA CU VIRUS CITOMEGALIC

*D a t e  g e n e r a l e.* Caracterele morfologice, fizico-chimice și biologice plasează *virusul citomegalic* în familia virusurilor herpetic și varicelozosterian. Exsistă *un virus citomegalic uman* și mai multe virusuri citomegalice la animale, antigenic distincte și care parazitează variate alte specii (maimuțe, mamifere, păsări, pești), provocînd infecții cronice, mai ales ale glandelor salivare. În țara noastră, infecția cu virusul citomegalic a fost intens studiată de *Diosi* și colab. (1, 2, 3), pre-

cum și de *Iancu A.* (4) și de *Wasserman* și *Dolinescu* (5).

Virusul citomegalic este astfel denumit după însușirea lui de a determina, în celulele infectate, mult mărite, *incluzii eozinofilice voluminoase*, comparate ca „ochii de bufniță“. Pînă la izolarea virusului (în 1956), diagnosticul acestei viroze se făcea numai *post mortem*; în prezent, diagnosticul este posibil *intra vitam*, prin punerea în evidență în urină a celulelor cu incluzii caracteristice, prin izolarea virusului și prin metode serologice.

*Particularități epidemiologice.* Infecția cu virus citomegalic este foarte răspîndită, începînd din copilărie și afectînd treptat aproape toate persoanele ajunse la vîrsta adultă. Astfel, anticorpii specifici sînt prezenți la 5—10% dintre copii, pentru a ajunge la 50—60% la adulți (6), iar în unele populații, chiar la 70—80%.

Infecția cu virus citomegalic a gravidei, în primele 4 luni de sarcină, provoacă — prin transmiterea placentară a virusului — malformații congenitale (embriopatia citomegalică) sau moartea fătului, fiind responsabilă de o parte din avorturile spontane, sau determinînd nașterea unui copil cu citomegalie generalizată. Persoanele infectate *elimină prin urină virusul citomegalic, timp de luni de zile* și probabil unii intermitent, timp de ani de zile, constituind tot atîtea surse de infecție. Aproximativ 2—4% din gravide excretă virusul prin urină, salivă sau secreție uterină (3). Ele pot infecta fătul transplancentar, perinatal și postnatal.

*Virusul citomegalic realizează o infecție latentă și persistentă*, ca și celelalte virusuri, aparținînd acestui grup (virusul herpetic și virusul varicelozosterian). Virusul poate fi prezent la persoane clinic sănătoase, viremia fiind constatată la 6% din donatorii de sînge (2). Această particularitate a infecției citomegalice explică posibilitățile survenite adesea, în practică, de *reactivare a infecției* la persoanele supuse unei terapii cu imunosupresive: bolnavi cu leucemie, cu Hodgkin și persoanele care primesc transplante renale (și transfuzii de sînge).

În concluzie, *modalitățile de transmitere* ale virusului citomegalic sînt multiple, fiind realizate prin:

— transmitere transplancentara (infecție congenitală);

— contact intim (sărut și conlocuire, în condiții deficitare de igienă);

— transfuzii de sînge („sindromul mononucleozic posttransfuzional“), prin apariția unei hepatite cu incubație de 14—21 de zile. Riscul infecției posttranfuzionale este de 5—10% (6).

*Tablou clinic.* În *infecția neonatală* (congenitală), tabloul este acela al unei infecții citomegalice generalizate cu: icter, purpură trombocitopenică, anemie, hepatosplenomegalie și leziuni cerebrale și deficiență mintală.

În *citomegalia dobîndită a copilului*, tabloul clinic este mai atenuat (cu hepato- și splenomegalie), uneori numai cu modificări biochimice ale funcției hepatice și tendința la prelungire, cu excreție îndelungată a virusului.

La *adultul sănătos*, infecția evoluează, de asemenea, de obicei atenuat, deseori subclinic, cu modificări citomegalice sanguine de aspectul unei mononucleoze infecțioase cu reacția Paul-Bunell negativă.

La *adultul cu imunitate deprimată* (prin boli anergizante sau medicații imunodepresive), infecția cu virus citomegalic, fie reactivată fie o infecție nouă, are o evoluție clinic mai exprimată.

*Hepatita în infecția citomegalică congenitală.* Hepatomegalia, însoțită de obicei de icter, constituie o manifestare constantă, împreună cu leziunile cerebrale, în citomegalia nou-născutului. Ficatul poate rămîne mărit pînă la vîrsta de 2 ani. Icterul este prezent în 2/3 din cazuri, cu hiperbilirubinemii, care pot atinge 30 mg% și putînd persista săptămîni de zile. Transaminazele serice sînt crescute la cifre de 200—300 U.K. Tabloul histologic al ficatului arată modificări grăsoase și necroze multifocale, infiltrații celulare ale spațiilor porte, cu stază biliară (colestază) și, uneori, incluzii intranucleare și intraprotoplasmice. Virusul citomegalic poate fi izolat numai din ficat (7). Letalitatea atinge 20%. Hepatita citomegalică a nou-născutului intră în diagnosticul diferențial al icterului neonatal.

*Hepatita citomegalică (dobîndită) a copilului.* La copil, infecția citomegalică evoluează frecvent subclinic sau atenuat, cu tendință cronică și eliminare îndelungată de virus, prin secreții faringiene și prin urină. Hepatomegalia se constată la 39% din copiii infectați (8). Probele hepatice sînt alterate. Se apreciază că, de obicei, se produce o vindecare completă, cu toată persistența îndelungată a excreției de virus. Nu există probe sigure de cronicizare a hepatitei citomegalice sau de transformare în ciroză.

*Hepatita citomegalică a adultului.* Ca și la copil, infecția citomegalică evoluează la adult frecvent subclinic. În anumite condiții, însă, de scădere a rezistenței organismului, infecția decurge sub forma unei boli febrile, de 2—4 săptămîni, aparent ca o „pirexie de cauză necunoscută", cu erupții maculoase trecătoare, adenopatie cervicală, anemie ușoară (hemolitică), hepatomegalie, însoțită uneori de icter colestatic (9). Tabloul clinic este similar cu al unei hepatite virale acute, iar tabloul sanguin cu mononucleare atipice („virotice") amintește o mononucleoză infecțioasă, dar cu reacția Paul-Bunell negativă. Testele hepatice sînt modificate : TGP și TGO cu valori de 75—250 U.K. Sideremia este scăzută (50—60 micrograme la %), spre deosebire de hepatita virală unde aceasta este crescută. Tabloul histologic este acela al unei hepatite acute, cu infiltrate inflamatorii, arii de necroze celulare izolate și colestază. Regresia acestor modificări, ca și vindecarea clinică, pare regula în hepatita citomegalică. Unele date recente arată însă că virusul citomegalic poate induce o hepatită cronică. Astfel, din 9 pacienți cu hepatită citomegalică, după transplant renal, 5 au arătat o tendință spre cronicizare (10).

*Hepatita citomegalică posttransfuzională* apare ca urmare a transfuziei sanguine sau a operațiilor pe cord cu circulație extracorporeală. Boala apare după o incubație de 2—3 săptămîni, în 3—10% din cazurile supuse transfuziei sanguine („sindromul posttransfuzional mononucleozic", cu limfocite atipice). Transfuzia cu sînge proaspăt (pînă la 36 de ore de la recoltare) oferă un risc mai mare de infecție.

Boala începe după 2—3 săptămîni de la transfuzie cu febră, hepatomegalie, icter, splenomegalie, erupții maculopapuloase cutanate și un tablou sanguin, în care domină mononuclearele. Reacția Paul-Bunell rămîne negativă. Testele hepatice sînt de obicei pozitive. În general, tabloul seamănă cu al unei hepatite virale, survenită posttransfuzional, dar cu o incubație mai scurtă decît a hepatitei virale B. Virusul citomegalic trebuie cercetat în etiologia hepatitelor posttransfuzionale, altele

decît cele determinate de virusul A și B (și probabil și „C").

*Hepatita citomegalică le persoane imunodepresate.* La 50—60% din persoanele supuse unor tratamente imunosupresive — leucemie, boala Hodgkin, transplante renale (11), operații pe cord — infecția latentă citomegalică preexistentă se poate reactiva, sub forma unor manifestări variate : icter prin hepatită sau pneumonie cu evoluție adesea letală. Boli anergizante pot conduce, de asemenea, la reactivarea unei infecții citomegalice latente.

*Diagnostic.* Acesta se bazează, pe lîngă datele clinice și anamnestice amintite (contact cu sursa infecțioasă, transfuzie etc.) pe următoarele date de laborator (prin care trebuie să deosebim o infecție recentă de una reziduală) :

— *determinarea anticorpilor citomegalici*, prin microscopie fluorescentă a imunoglobulinelor IgM și IgA, semnificative pentru o infecție recentă (dispar repede), în timp ce imunoglobulinele IgG persistă ani de zile ; un titru peste 1/64 pledează pentru o infecție recentă ;

— *reacția de fixare a complementului*, cu titrul în creștere (de 4 ori), constituie proba cea mai sigură pentru o infecție floridă ;

— *izolarea virusului citomegalic din urină* se obține mai greu, deorece durata de rezistență a acestuia în urină este scurtă (cîteva ore) ;

— *cercetarea celulelor cu incluzii citomegalice în urină.*

## HEPATITA DIN MONONUCLEOZA INFECȚIOASĂ

Mononucleoza infecțioasă este cunoscută ca o boală cu un mare polimorfism clinic, la care se adaugă și numeroase infecții subclinice. Agentul cauzal este *virusul Epstein-Barr* (izolat în 1965), care morfologic aparține grupului herpes. Cercetarea anticorpilor specifici față de acest virus demonstrează o mare răspîndire a infecției cu acest virus, începînd încă din copilărie, cînd 50—60% din copiii cercetați prezintă anticorpi specifici față de acest virus. Rata infecției crește cu vîrsta, încît 80—90% din adulți prezintă acești anticorpi, semnificativi pentru trecerea prin infecția cu virusul mononucleozic, clinică sau subclinică. În ultimele decenii, cunoașterea mononucleozei infecțioase a progresat mult (12, 13), inclusiv manifestarea particulară întîlnită în Africa sub forma limfomului Burkitt.

În cadrul manifestărilor proteiforme ale mononucleozei infecțioase, *afectarea ficatului este una din cele mai frecvente,* dacă se caută cu atenție, clinic și prin examene de laborator. Leziunea hepatică se poate prezenta sub următoarele forme :

— hepatită cu icter, în cadrul simptomatologiei generale a bolii :

— hepatită asimptomatică ;

— manifestare izolată, clinică sau subclinică a bolii, putînd fi confundată cu hepatita virală.

Se consideră că afectarea ficatului se produce, de obicei, în cursul mononucleozei infecțioase, îndeosebi într-o formă subclinică, probată biochimic și histologic.

*Hepatita mononucleozică cu icter* apare numai la 5—11% din bolnavi, avînd și în aceste cazuri, o evoluție de obicei ușoară (14). Într-o epidemie de mononucleoză infecțioasă apărută într-un sat cu 66 bolnavi, *Drăghici* și colab. (15) au constatat hepatomegalie la 11,8%, iar 5 bolnavi și icter. În studii făcute în Spitalul clinic de boli infecțioase „Colentina" din București, s-au constatat următoarele date privind afectarea ficatului în mononucleoza infecțioasă : pe 24 de cazuri obser-

vate (înainte de 1955), hepatomegalia a fost prezentă în 29% din cazuri, iar icterul la 12%, precum și reacții de disproteinemie pozitive (16). Într-un alt lot de bolnavi (în 1974), atingerea hepatică a fost constatată la 60% din cazuri (17). Pe un lot de 100 de bolnavi cu mononucleoză infecțioasă (adolescenți și adulți), internați între 1966 și 1975, afectarea hepatică a fost constatată clinic în 57% din cazuri, iar biochimic la toți bolnavii, cu o singură excepție (17). Aceste date subliniază marea frecvență a atingerii hepatice în mononucleoza infecțioasă.

*Tabloul histologic*, cercetat prin biopsii hepatice, arată infiltrații cu mononucleare ale sinusoidelor și ale spațiilor portale, și grade ușoare de leziuni ale hepatocitelor, ocazional modificări grăsoase, însă niciodată o alterare a arhitecturii hepatice (19).

*Tabloul biochimic* se corelează foarte bine cu gradul leziunilor histologice (14): prin creșterea TGP în sînge (de obicei 200—300 U.K.), a fosfatazei alcaline și a bilirubinemiei. La unii bolnavi, TGP poate atinge valori mari de peste 500 U.K. și chiar 1 250 U.K. așa cum am constatat într-un caz. După unii autori, se observă o creștere disproporționată a fosfatazei alcaline serice, în contrast cu bilirubinemii ușor modificate, sau chiar în prezența unei bilirubinemii normale, *ceea ce ar constitui un semn valoros de diagnostic diferențial cu hepatita virală* (20). Se observă uneori cazuri cu *icter intens*, la care poate contribui un proces de hemoliză (21). Modificările testelor de disproteinemie și ale electroforezei nu exprimă numai atingerea hepatică, ci modificările întregului sistem reticuloendotelial.

*Evoluția* favorabilă este regula. În unele cazuri, însă, normalizarea clinică și biochimică întîrzie, modificările probelor hepatice și disglobulinemia (creșterea gammaglobulinelor) putînd persista luni de zile. Nu se cunosc însă treceri în cronicitate sau ciroză. Formele severe sînt foarte rare. În cazurile noastre, în 15% din cazuri a fost necesară corticoterapia (18). În literatură, se cunosc 5 cazuri de comă hepatică prin mononucleoză, dintre care 4 letale (21).

*Tratament și control.* Hepatita mononucleozică necesită repaus, uneori prelungit, dietă, substanțe hepatotrope și numai în cazurile severe aplicarea de corticoizi, cu efect antiinflamator favorabil. Este indicată urmărirea acestor bolnavi, clinic și prin teste hepatice de control, pînă la vindecarea completă.

## HEPATITA HERPETICĂ

*Virusul herpes simplex* este cunoscut prin manifestări multiple, proteiforme: gingivostomatită, angină herpetică, keratită, herpes genital, erupție variceliformă Kaposi, encefalită necrozantă etc. Afectarea hepatică apare frecvent numai în herpesul generalizat al nou-născutului. La adult, însă, hepatita herpetică constituie o eventualitate excepțională. Primul caz a fost publicat în 1969 de *Flewett* și colab. (22), privind o gravidă cu hepatită în care s-a precizat etiologia herpetică. Ulterior, s-au publicat și alte cazuri de hepatită, în care virusul herpetic a fost izolat din ficat, iar evoluția a fost letală. În toate cazurile, hepatita a fost asociată cu herpes primar, cel mai frecvent sub formă de *stomatită herpetică* (23).

În cazurile cînd se suspectează etiologia herpetică a unei hepatite, se vor face o biopsie hepatică, cu examinarea electronooptică și tehnica cu imunofluorescență. Dacă etiologia herpetică este precizată, se pune problema — dificilă pentru clinician — de a recurge la o medicație anti-

virală : *idoxuridina* (IDU) (utilizată în keratita herpetică) sau *citarabina* (citozinarabinozida), ambele medicații antivirale fiind însă însoțite de efecte secundare toxice grave (depresie medulară, căderea părului etc.).

### HEPATITA DIN FEBRA GALBENĂ

Febra galbenă este o boală infecțioasă, cu severitate variată, produsă de un arbovirus : *virusul febrei galbene*, transmis de țînțari de tipul *Aedes*, cu răspîndire în regiunile tropicale din Africa și din America Centrală și de Sud. În afara formelor ușoare de boală, formele severe evoluează cu simptome hemoragice (epistaxis, melenă etc.), icter, febră, cefalee, mialgii, prostrație, greață și vărsături, leucopenie.

Febra galbenă rămîne cantonată în anumite regiuni din Africa și America, unde este prezent rezervorul de virus (om și diferite animale din păduri), precum și vectorul (țînțarul *Aedes aegypti* și alte specii de *Aedes*).

## BIBLIOGRAFIE


1. **Diosi P.** — Virusurile citomegalice, Stud. Cercet. Inframicrobiol., 1970, 21, 119—142.
2. **Diosi P.** și colab. — Latent cytomegalovirus infection in blood donors, Brit. med. J., 1969, 4, 660.
3. **Diosi P.** și colab. — Les infections intra-utérines à virus cytomégalique, Gynec. et Obstet., 1969, 68, 259.
4. **Iancu A.** și colab. — Boala citomegalică la sugar, Pediatria, (Buc.), 1961, 3, 227.
5. **Wasserman L., Dolinescu L.** — Date actuale cu privire la prezența bolii citomegalice în Moldova, Rev. med.-chir. Iași, 1963, 57, 529.
6. **Stern H.** — Cytomegalovirus and EB-virus infections of the liver, Brit. med. Bull., 1972, 23, 180.
7. **Heni N.** și colab. — Klinik und Diagnostik der Zytomegalie-Hepatitis, Dtsch. med. Wschr., 1976, 44, 1610.
8. **Hanshaw J. B.** și colab. — Acquired cytomegalic infection, New Engl. J. Méd., 1965, 272, 602.
9. **Toghill P.** și colab. — Cytomegalovirus hepatitis in the adult, Lancet, 1967, I, 1351.
10. **Luby J.** — Relations between cytomegalovirus and hepatic function abnormalities in the period after renal transplant, J. infect. Dis., 1974, 129, 517.
11. **Armstrong D.** și colab. — Cytomegalovirus infections with viremia following renal transplantation, Arch. intern. Med., 1971, 127, 111.
12. **Voiculescu M.** — Boli infecțioase, ed. a II-a, Ed. medicală, București, 1971.
13. **Marinescu Gh.** — Limfocitoza infecțioasă și mononucleoza infecțioasă, Ed. medicală, București, 1960.
14. **Kilpatrick Z. M.** — Structural and functional abnormalities of liver in infectious mononucleosis, Arch. intern. Med. 1966, 117, 47.
15. **Drăghici O.** și colab. — Studiul unei epidemii de mononucleoză infecțioasă într-un sat, Microbiologia (Buc.). 1964, 4, 395.
16. **Tofan N., Căruntu Fl.** — Considerații asupra unor cazuri de mononucleoză infecțioasă, Viața med., 1955, 19, 66.
17. **Ștefan N.** — Modificările clinice și biochimice ale funcției hepatice în mononucleoza infecțioasă, Lucrare de diplomă, I.M.F., București, 1974.
18. **Petrescu S.** — Hepatita mononucleozică. Studiu pe 100 de cazuri, Lucrare de diplomă, I.M.F., București, 1976.
19. **Hoagland R. J.** și colab. — Hepatitis in mononucleosis, Ann. intern. Med., 1955, 43, 1019.
20. **Shuster F., Ognibene A.** — Dissociation of serum bilirubin and alkaline phosphatase in infectious mononuclecleosis, J. amer. med. Ass., 1969, 209, 267.
21. **Madigan N.** și colab. — Intense jaundice in infectious mononucleosis, Proc. Mayo Clin., 1973, 48, 857.
22. *** — Herpes hepatitis (editorial), Brit. med. J., 1969, II, 204.
23. *** — Hepatitis and herpes virus (editorial), Brit. med. J., 1974, 3, 484.